

N° d'ordre :

THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
DIPLOME DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

JEAN-PIERRE BARBÉ
INGÉNIEUR E.N.S.C.S

RÉACTIONS DES ÉNONES AVEC LES ORGANO-CUIVREUX

Soutenue le 26 Avril 1969, devant la Commission d'Examen :

MM. J. LEVISALLES	<i>Président.</i>
M. JOZEFOWICZ	} <i>Examineurs.</i>
J.-C. JACQUESY	



THESE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551908_0027

N° d'ordre :

THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
DIPLOME DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

JEAN-PIERRE BARBÉ
INGÉNIEUR E.N.S.C.S

RÉACTIONS DES ÉNONES AVEC LES ORGANO-CUIVREUX

Soutenue le 26 Avril 1969, devant la Commission d'Examen :

MM. J. LEVISALLES	<i>Président.</i>
M. JOZEFOWICZ	} <i>Examineurs.</i>
J.-C. JACQUESY	

THESE

LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE LEIDE

PRESENTE

PAR M. DE P. DE P.

LA THESE

DE M. DE P.



ANNEE SCOLAIRE 1968/69

DOYEN : M. AUBRY

ASSESEUR : M. GAY

Doyens honoraires : MM. CORNUBERT - ROUBAULT

Professeurs honoraires : MM. RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY
JOLY - LAPORTE - EICHBORN - CAPELLE - GODEMENT - DUBREIL
L. SCHWARTZ - DIEUDONNE - DE MALLEMAN - LONGCHAMBON -
LETORT - DODE - GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT -
CAPELLE - GUERIN - WAHL.

Mâîtres de Conférences honoraires : MM. LIENHART -
PIERRET - Mlle MATHIEU.

Professeurs

MM. ROUBAULT	Géologie
VEILLET	Biologie Animale
BARRIOL	Chimie Théorique
BIZETTE	Physique
GUILLIEN	Electronique
LEGRAS	Mécanique rationnelle
BOLFA	Minéralogie
NICLAUSE	Chimie
FAIVRE	Physique Appliquée
AUBRY	Chimie Minérale
COPPENS	Radiogéologie
DUVAL	Chimie
FRUHLING	Physique

HILLY	Géologie
LE GOFF	Génie Chimique
SUHNER	Physique Expérimentale
CHAPON	Chimie Biologique
HEROLD	Chimie Minérale Industrielle
SCHWARTZ B.	Exploitation Minière
MALAPRADE	Chimie
* MANGENOT	Botanique
GAYET	Physiologie
HADNI	Physique
* BASTICK	Chimie
DUCHAUFOUR	Pédologie
GARNIER	Agronomie
NEEL	Chimie Organique Industrielle
BERNARD	Géologie Appliquée
* CHAMPIER	Physique
* GAY	Chimie Biologique
STEPHAN	Zoologie
* CONDE	Zoologie
* WERNER	Botanique
EYMARD	Calcul Différentiel et Intégral
LEVISALLES	Chimie Organique
FELDEN	Physique
* GOSSE	Mécanique Physique
* DAVOINE	Physique (ENSMIN)
HORN	Physique (1er Cycle)
* ROCCI	Géologie
Mme LUMER	Mathématiques
DELPUECH	Chimie Physique

N... Chimie Biologique

N... Mécanique Appliquée

N... Analyse Supérieure

N... Méthodes Mathématiques de la Physique

N... Mécanique Rationnelle

(*) Professeur titulaire à titre personnel

Maîtres de Conférences

Mme BASTICK	Chimie P.C. EPINAL
MM. GUDEFIN	Physique
VUILLAUME	Psychophysiologie
FRENTZ	Biologie Animale
MARI	Chimie (ISIN)
AUROUZE	Géologie
DEVIOT	Physique du Solide
FLECHON	Physique P.C.
Mlle HUET	Mathématiques C.B.G.
VIGNES	Métallurgie
BALESDENT	Thermodynamique, chimie appliquée (ENSIC)
BLAZY	Minéralogie Appliquée (ENSG)
JANOT	Physique P.C. EPINAL
JACQUIN	Pédologie et chimie agricoles
MAINARD	Physique M.P.
CACHAN	Entomologie appliquée (ENSA)
MARTIN	Chimie P.C.
PAULHIER	Mécanique Expérimentale
PROTAS	Minéralogie
JOZEFOWICZ	Physico-chimie
JURAIN	Géologie C.B.G.
RIVAIL	Chimie appliquée (CUCES)
VILLERMAUX	Génie Chimique
METCHE	Biochimie appliquée (brasserie)
PAIR	Mathématiques appliquées
BAUMANN	Physique 1er Cycle
DURAND	Physique
GRANGE	Physique (ISLA,
DEPAIX	Probabilités et statistiques
BAVEREZ	Chimie (ENSIC)

N...	Mécanique des fluides (ISIN)
N...	Mécanique (ISIN)
U...	Mathématiques
N...	Mathématiques P.C.
N...	Mathématiques C.B.G.
N...	Physiologie animale
N...	Mathématiques M.P.
N...	Exploitation minière (ENSMIN)

1- Colette ...

et Christel ...

A ma chère Maman

en toute affection

À Monsieur le Professeur LEVISALLES

qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de
ma sincère reconnaissance.

Je lui dois le sujet de ce travail.

Il en a suivi le développement avec le plus grand
intérêt, en me guidant par ses conseils et son
soutien sans cesse renouvelés.

Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur JOZEFOWICZ pour avoir accepté de juger ce travail

ainsi que le Professeur JACQUESY, qui, en outre, en a suivi le développement d'une partie

les Drs. R. JACQUESY et H. RUDLER, Mademoiselle E. KREMP, Messieurs P. GRANGER, D. CANET et J. BALAND qui ont effectué une partie des mesures spectrales

tous mes camarades de laboratoire pour leur soutien amical et les discussions intéressantes que j'ai eues avec eux

la Direction de la Société Chimique de Charbonnages pour l'aide matérielle dont elle m'a fait bénéficier

Mademoiselle F. BRANCHAREL pour la reproduction de ce travail,

et Monsieur B. REIBEL pour la préparation de certains produits de départ.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de chimie organique de l'Université de NANCY, de 1966 à 1969.

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

Il est connu que les additions-1,4 de magnésiens sur des cétones α - β éthyléniques sont favorisées par la présence de sels cuivreux. Le diméthylcuprite de lithium, $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$, sur ces mêmes cétones α - β éthyléniques, conduit essentiellement aux cétones d'addition-1,4 et est plus stéréosélectif que le réactif de Grignard.

Après avoir donné des exemples de réactions de magnésiens sur des cétones α - β éthyléniques, nous citerons quelques cas de réactions de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ qui peut réagir sur d'autres substrats.

La première partie de notre travail consistera en l'étude des réactions d'additions simples de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$, sous atmosphère d'azote, sur les cétones stéroïdes suivantes :

- la cholestène-4 one-3 100
- la cholestène-1 one-3 200
- la cholestène-4 one-6 300
- la cholestène-4 dione-3,6 400

Dans tous les cas nous avons obtenu un seul produit d'addition-1,4 à méthyle axial (sauf dans le cas de la cétone 400 où il y a réduction en cholestanedione 401).

Au cours de la réaction du diméthylcuprite de lithium sur la cholestène-4 one-6 300, nous avons isolé un produit d'oxydation, la méthyl-4 β , hydroxy-5 α cholestanone-6 310. Ceci nous a amenés à étudier les réactions d'additions oxydantes de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestène-4 one-6 300 et la cholestène-1 one-3 200, sous atmosphère d'oxygène. Cette étude constituera la deuxième partie de ce travail.

Alors que dans le cas de la cholestène-4 one-6 300 nous obtenons un seul produit d'oxydation, nous verrons que la réaction sur la cholestène-1 one-3 200 est plus complexe. Entre autre, l'hydroxycétone formée, le méthyl-1 α , hydroxy-3 β cholestanone-2 202 évolue et conduit à l'hydroxyacide du réarrangement benzilique.

The first of these is the question of the origin of the human race. It is generally admitted that the human race is descended from a common ancestor, but the question of the exact nature of this ancestor is still a matter of debate. Some authorities believe that the human race is descended from a single pair of individuals, while others believe that it is descended from a larger number of individuals. The question of the origin of the human race is one of the most important and interesting questions in anthropology, and it is one which has attracted the attention of many of the most distinguished scientists of the present day.

The second of these questions is the question of the development of the human race. It is generally admitted that the human race has developed from a lower state to a higher state, but the question of the exact nature of this development is still a matter of debate. Some authorities believe that the human race has developed from a lower state to a higher state, while others believe that it has developed from a higher state to a lower state. The question of the development of the human race is one of the most important and interesting questions in anthropology, and it is one which has attracted the attention of many of the most distinguished scientists of the present day.

The third of these questions is the question of the distribution of the human race. It is generally admitted that the human race is distributed throughout the world, but the question of the exact nature of this distribution is still a matter of debate. Some authorities believe that the human race is distributed throughout the world, while others believe that it is distributed only in certain parts of the world. The question of the distribution of the human race is one of the most important and interesting questions in anthropology, and it is one which has attracted the attention of many of the most distinguished scientists of the present day.

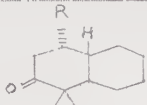
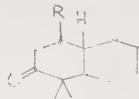
The fourth of these questions is the question of the future of the human race. It is generally admitted that the human race will continue to exist, but the question of the exact nature of this future is still a matter of debate. Some authorities believe that the human race will continue to exist, while others believe that it will be destroyed. The question of the future of the human race is one of the most important and interesting questions in anthropology, and it is one which has attracted the attention of many of the most distinguished scientists of the present day.

L'addition d'organomagnésien sur des cétones α - β éthyléniques a fait l'objet de nombreuses études.

KHARASCH et TAWNEY (1) ont été les premiers à noter que la présence de sels cuivreux favorisait l'addition-1,4; ainsi dans le cas de la Δ -1, diméthyl-4,4 trans-octalone-3 I, le rendement en produit d'addition-1,4 passe de 90 à 10 % suivant qu'on opère ou non en présence de sels cuivreux (2).

Le déroulement de la réaction est sensible à l'encombrement stérique : ainsi, l'addition-1,4 ne se fait pas dans le cas de la Δ -1, isopropyl-7 α , méthyl-10 β octalone-2 II (3) et de la Δ -9 (10) octalone-1 III (4) ; d'autre part, la distribution des épimères formés par addition-1,4 sur des molécules rigides (octalones et stéroïdes) varie suivant la taille du radical R du réactif de Grignard.

Nous citerons comme exemple les résultats des travaux de MARSHALL et coll. (2) concernant l'addition d'organomagnésien sur la Δ -1, diméthyl-4,4 trans-octalone-3 I.

RMgX		
	R axial	R équatorial
CH ₃ Mg X	83	17
(CH ₃) ₂ CHMgX	52	48
C ₆ H ₅ MgX		100

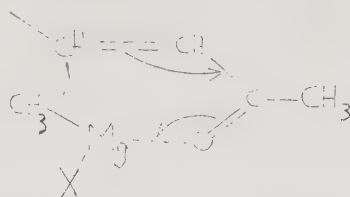
La stéréospécificité augmente avec la taille de R. Mais cette différence de stéréochimie ne peut pas, dans ce cas, être attribuée à une équilibration du produit cinétique d'addition en produit plus stable, puisqu'une telle addition, contrairement aux additions du type MICHAEL (5,6,7) est irréversible.

Le mécanisme de l'addition n'est pas encore totalement élucidé.

D'après VALLS et TOROMANOFF (8a) et TOROMANOFF (8b), cette addition-1,4 s'effectuerait dans une direction perpendiculaire au plan de la double liaison, permettant ainsi un recouvrement

des orbitales et ceci du côté le moins encombré de l'espace défini par cette liaison.

Certains auteurs (9) proposent un mécanisme cyclique à 6 centres du type :

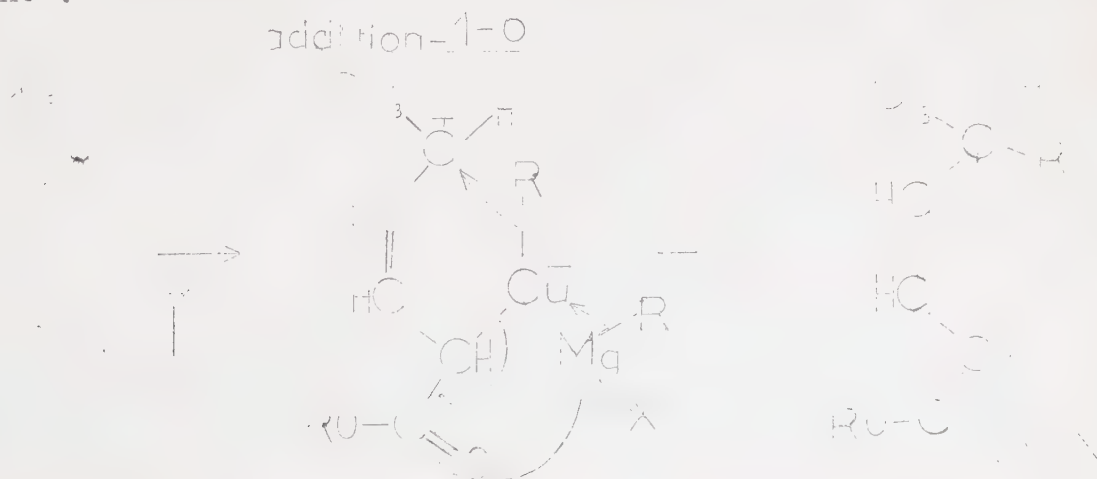


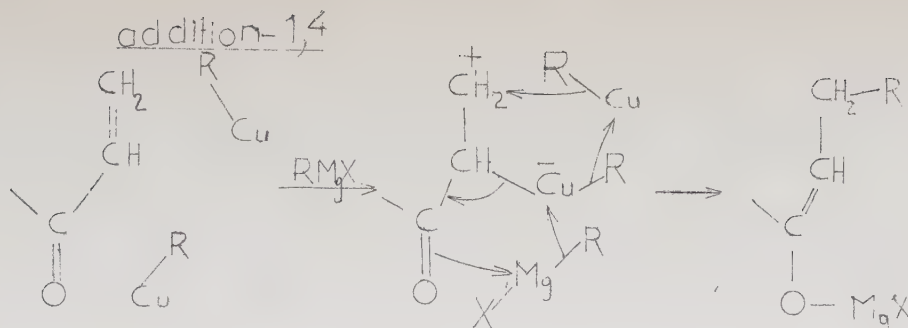
qui ne serait valable que pour les cétones $\alpha\beta$ éthyléniques et cisoides. Ce mécanisme ne rendrait pas compte de l'addition-1,6 sur des diénones linéaires (10), ni du rôle du cuivre.

Actuellement, on admet que l'addition stoechiométrique de CuCl ou CuBr à CH_3MgBr conduit au méthylcuivre IV.

Il semble néanmoins que la quantité du cuivre (catalytique ou stoechiométrique) n'ait aucune incidence sur la stéréochimie et le rendement de la réaction (11). HOUSE et coll. (12) ont proposé qu'en présence de quantités catalytiques de Cu^+ , il se forme une certaine proportion de méthyl-cuivre et que ce dernier, en réagissant environ cent fois plus vite que le magnésien et en se régénérant au fur et à mesure, est le véritable réactif. La formation de MeCu au sein du milieu réactionnel peut rendre compte de l'addition-1,4 et 1,6 sur des carbonyles conjugués.

MUNCH-PETERSEN et coll. (13) proposent le mécanisme suivant :





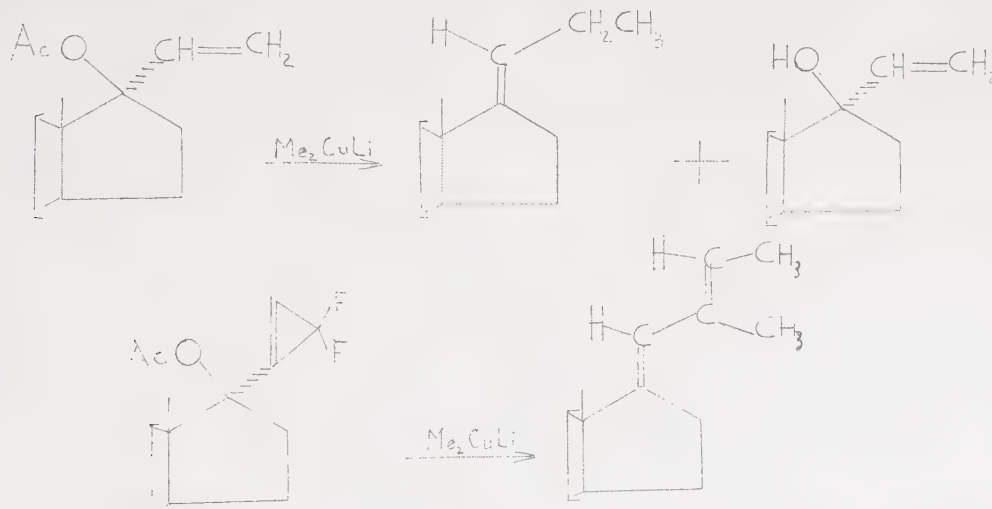
Si l'addition-1,4 de magnésiens sur des cétones α - β éthyléniques est favorisée par des sels cuivreux, la réaction du diméthylcuprite de lithium $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur ces mêmes cétones conduit essentiellement aux produits d'addition-1,4 et la stéréosélectivité en est augmentée.

Ce réactif, introduit par GILMAN (14), par action de deux moles de méthyllithium sur une mole d'iodure cuivreux, existe probablement à l'état de tétramères liés à des molécules de solvants (15). Il a été utilisé pour les types de réactions suivants :

- COREY et coll. (16 a et b) l'ont fait réagir sur des halogénures vinyliques, allyliques, benzyliques, cyclopropaniques. Cette réaction, peu stéréospécifique conduit au dérivé méthylé :

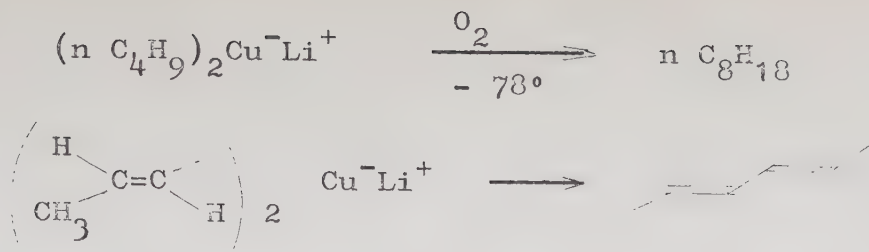


- CRABBE et coll. (17) ont effectué les réactions suivantes :

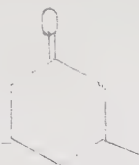
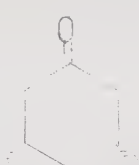


Mais Me_2CuLi ne réagit pas sur des alcènes non activés (12).

Les dialkylcuprites de lithium conduisent également au doublement de groupements alkyles primaires, secondaires et vinyliques (18) :



Ce sont WHITESIDES et coll. (12) qui les premiers ont fait réagir le diméthylcuprite de lithium sur des cétones α - β éthyléniques. Comme nous le disions précédemment, la proportion en addition-1,4 en est plus importante et la stéréosélectivité est augmentée par rapport à la réaction de $\text{CH}_3\text{MgX}/\text{Cu}^+$, ainsi que l'illustre l'exemple d'addition sur la méthyl-5, cyclohexène-2 one-1 (15).

		
$\text{CH}_3\text{MgI}/\text{Cu}^+$	94-96 %	4-6 %
	20 %	
$(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$	98-99 %	1-2 %
	90 %	

Les hypothèses mécanistiques, que l'on peut rapprocher de celles de l'addition des organo-magnésiens, seront examinées dans la première partie.

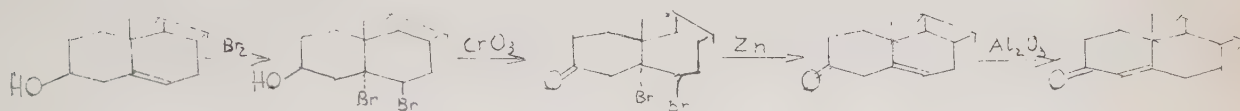
Préparation des produits de départ

Préparation des produits de départ

Tous les produits de départ sont facilement accessibles à partir du cholestérol.

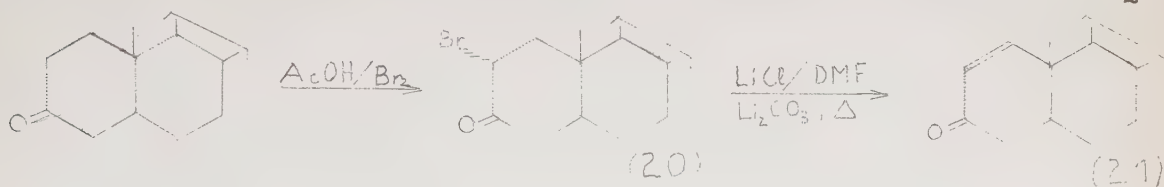
1) Cholestène-4 one-3 100

Cette cétone se prépare de la façon classique décrite par FIESER (19)



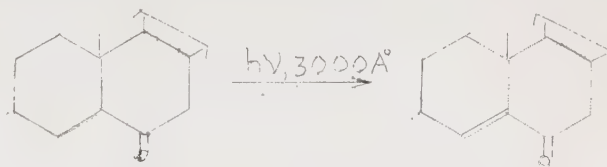
2) Cholestène-1 one 3 200

Cette synthèse se réalise par bromation de la cholestane-3 et débromhydratation par LiCl/DMF en présence de Li_2CO_3 :

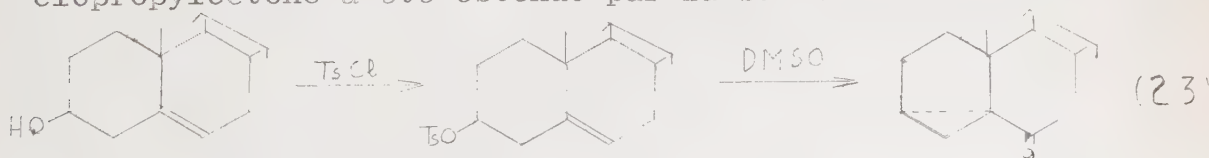


3) Cholestène-4 one 6 300

Cette cétone a été préparée par irradiation de la cyclo 3 α :5 (5 α) cholestanone-6 (22) dans le benzène :



Nous avons effectué l'irradiation pendant 18 h (RAYONNET). La cyclopropylcétone a été obtenue par la suite de réactions suivantes:



4) Cholestène-4 dione-3,6 400

Nous avons obtenu la diénone ; comme sous-produit lors de la préparation de la cholestène-4 one-3 100. On peut la préparer par oxydation directe du cholestérol (24) par du bichromate de sodium (rendement 40 %) ou par oxydation de la cholestène-5 one-3 par de l'oxygène 440 (rendement 75 %).

P R E M I E R E P A R T I E

Réactions du diméthylcuprite de lithium sous
atmosphère d'azote

PREMIERE PARTIE

Réactions du diméthylcuprite de lithium sous atmosphère d'azote

Le diméthylcuprite de lithium a été préparé selon la technique décrite par HOUSE et coll. (12), c'est-à-dire par action de deux moles de méthyllithium sur une mole d'iodure cuivreux en suspension dans l'éther préalablement désoxygénée par de l'azote.

Dans toutes les expériences, nous avons fait réagir 5 équivalents de $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ par équivalent de cétone $\alpha\beta$ éthylique.

1) Réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestène-4 one-3 100

Cette réaction conduit à deux produits que l'on sépare par chromatographie sur alumine neutre désactivée :

- la méthyl 5β cholestanone-3 101 (rendement 65 %)
- l'hydroxy- 3β , méthyl- 3α , cholestène-4 102

La cétone saturée 101 a été identifiée par comparaison avec un échantillon authentique. Cette cétone est décrite par SHOPPEE et coll. (25) qui l'avaient obtenue avec un rendement de 6 % en faisant réagir l'iodure de méthylmagnésium en présence de chlorure cuivreux sur la cétone 100.

L'alcool 102 résultant de l'addition-1,2 sur le carbonyle a été obtenu par les auteurs précédents, ainsi que l'alcool épimère 103 lors de la préparation de l'acétone 101, mais ils n'en avaient pas précisé la stéréochimie.

Nous avons fait réagir le magnésien sur la cétone 100 et avons obtenu les 2 alcools mentionnés par SHOPPEE :

- l'alcool 102 avec un rendement de 75 %
- l'alcool 103 - - - - - 25 %

L'alcool 102, résultant de l'addition de CH_3MgI sur la cétone 100 est identique à celui obtenu à partir du diméthylcuprite de lithium sur la même cétone.

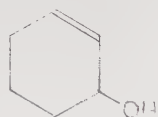
Détermination de la structure des alcools 102 et 103

L'application de la règle de MILLS (26) aux deux alcools épimères 102 et 103 nous a permis de prévoir leurs structures.

En effet, nous avons observé les rotations moléculaires suivantes :

	<u>102</u>	<u>103</u>
$[\alpha]_D$	292	344

La règle de MILLS précise que dans le cas de deux alcools allyliques épimères, les alcools dérivant de l'unité structurale



type 1



type 2

du type 1 sont plus lévogyres que ceux dérivant du type 2.

D'autre part, en RMN, les valeurs calculées à l'aide d'incréments (27, 28) pour le déplacement chimique du méthyl-19 des alcools 102 et 103 sont en accord avec celles que l'on détermine expérimentalement :

	méthyl -19	
	observé	calculé
hydroxy-3 β , méthyl-3 α cholestène-4 <u>102</u>	61,5	62,5
hydroxy-3 α , méthyl-3 β cholestène-4 <u>103</u>	58,0	58,5

Afin de confirmer la structure de l'alcool 102 (et accessoirement celle de 103) nous en avons effectué l'hydrogénation (palladium/charbon à 5 %) dans de l'acétate d'éthyle, en présence de nitrite de sodium (29). Nous avons obtenu, avec un rendement de 30 %, le méthyl-3 α (5 α) cholestanol-3 β 104 qui a été identifié à l'un des alcools résultant de l'addition de l'iodure de méthylmagnésium sur la coprostanone-3 106.

Nous avons déterminé la stéréochimie des alcools 104 et 105 issus de la coprostanone-3 106 par examen de leurs spectres de R.M.N. (déplacement chimique du méthyl-19 *).

* Ces alcools n'étant pas solubles dans le DMSO, nous n'avons pu appliquer la règle concernant le déplacement chimique du proton de l'hydroxyle des 2 épimères (27)

Les déplacements chimiques du méthyl-19 déterminés expérimentalement et par le calcul (27, 30) sont les suivants :

		δ méthyl 19	
		exp.	calc.
alcool <u>104</u>		57,5	57,5
alcool <u>105</u>		54,5	56,5

L'accord est moins bon dans le cas de l'alcool 105 ; néanmoins, on constate expérimentalement que le déblindage du méthyl-19 est plus important pour l'épimère 3βOH, ce qui est vraisemblable. D'autre part, nous avons comparé les rotations moléculaires des alcools 104 et 105 à celles des hydroxy-3, méthyl-3 (5β) androstanones-17 107 et 108 (30). La différence des rotations moléculaires est du même ordre de grandeur pour les 2 couples d'épimères

	$[M]_D$	Δ
hydroxy-3β, méthyl-3α androstanone-17 <u>107</u>	256°	
- 3α - 3β - <u>108</u>	238°	+ 18
hydroxy-3β méthyl-3α cholestane <u>104</u>	55	
hydroxy-3α méthyl-3β cholestane <u>105</u>	76	+ 20

Cet ensemble de faits expérimentaux concernant les alcools 102 et 103 d'une part, et les alcools 104 et 105 d'autre part, confirme leurs structures sans équivoque.

2) Réaction de $(CH_3)_2 Cu^-Li^+$ sur la cholestène-1 one-3 200

Cette réaction conduit quantitativement à la méthyl-1α cholestanone-3 201 décrite par MORI et YAMADA (31) qui l'obtiennent par action de $CH_3MgI/CuCl$ sur la cétone 200.

Nous avons effectué cette réaction et avons obtenu une cétone saturée identique à celle provenant de l'addition de $(CH_3)_2 Cu^-Li^+$ sur la même cétone.

La cétone 201 présente en RMN un méthyl doublet à $\delta = 53,5$ Hz ($J = 6$ Hz).

En dichroïsme circulaire, on note pour 201 un effet Cotton négativé par rapport à la cholestanone-3, effet qui est du même ordre de grandeur en valeur absolue que celui observé pour la méthyl 5 α cholestanone-3 (32) (les positions 1 α et 5 α sont symétriques par rapport au plan passant par le carbonyle et le méthyle 19).

méthyl-5 α cholestanone-3 : effet Cotton positif dû au méthyl-5 α			méthyl-1 α cholestanone-3 effet Cotton négativant dû au méthyl-1 α		
	amplitude			a	
méthyl 5 α cholestanone 3	53		méthyl 1 α cholestanone 3	38	
cholestanone 3	<u>46</u>	(32)	cholestanone 3	<u>46</u>	
(Δa)	=	7	(Δa)	=	8

3) Réaction du diméthylcuprite de lithium sur la cholestène-4 one-6 300

Cette réaction conduit à deux produits que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice.:

- la méthyl 4 β cholestanone-6 301 (rendement 85-90 %)
- l'hydroxycétone 310 (rendement 10-15 %)

Nous entreprendrons l'étude de l'hydroxycétone 310 dans la deuxième partie.

La cétone 301, de structure inconnue, présente en RMN un méthyl doublet à 67 Hz ($J = 6$ Hz) et résulte très vraisemblablement d'une addition-1,4 sur la cétone 300.

Nous avons montré, dans un premier stade, que le méthyle introduit était en 4, en préparant à partir de 301 la méthyl-4 cholestène-4 one-6 304.

L'acétate d'énol 302, préparé par action de l'acétate d'isopropényle en milieu acide sur la cétone 301 (33), présente en RMN un groupement méthyle à 125,5 Hz ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) mais pas de proton oléfinique. L'énolisation s'est donc faite vers C-5.

Par action du brome dans l'acide acétique (33), l'acétate d'énol 302 conduit à la bromocétone 303.

Les arguments spectroscopiques suivants nous permettent d'affirmer que le brome introduit est en 5α dans la bromocétone 303 :

méthyl 4 β cholestanone 6 <u>301</u>		méthyl 4 β , bromo 5 α cholestanone-6 <u>303</u>	
IR ($\nu_{C=O}$) cm^{-1}	1715		1715
U λ_{max} nm	277		315
ϵ	70		120
D.R.O. amplitude	-55		+362

La négativation de l'effet Cotton de 303 par rapport à 301 ne peut être due qu'au brome axial en C-5.

D'autre part, le spectre de RMN de cette bromocétone ne présente aucun signal correspondant à un proton sur le carbone portant le brome.

La débromhydratation de 303 par le chlorure de lithium dans la diméthylformamide conduit à la méthyl-4 cholestène-4 one-6 304 dont les propriétés spectrales sont les suivantes :

I.R. :	$\nu (C=O) : 1685 \text{ cm}^{-1}$	$\nu (C=C) 1625 \text{ cm}^{-1}$
U.V. :	$\lambda_{max} = 252 \text{ nm}$	$\epsilon = 5600$
(d'après les règles de Woodward, on prévoit $\lambda_{max} = 250 \text{ nm}$)		
R.M.N.:	1 méthyle sur double liaison à $\delta = 98 \text{ Hz}$	

La position du méthyle introduit étant démontrée, il nous fallait préciser la stéréochimie en C-4 et C-5.

Quatre structures étaient possibles :

méthyl-4 β	5 α H	<u>301</u>
méthyl-4 β	5 β H	<u>305</u>
méthyl-4 α	5 β H	<u>306</u>
méthyl-4 α	5 α H	<u>307</u>

La cétone 301, placée dans des conditions équilibrantes (AcOH/HCl ou MeOH/KOH) s'épimérise en cétone 305.

Par la méthode de la dispersion rotatoire, on évalue

la position d'équilibre à environ 90 % de cétone 305.

Le produit d'addition-1,4 de $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cétone 300 pourrait avoir la structure 301 ou 306.

Nous avons fait une estimation grossière de différences d'énergie entre les structures 301 et 305 d'une part, et 306 et 307 d'autre part (nous n'avons considéré que les interactions butane-gauche et les interactions méthyle-méthyle diaxiales-1,3). Cette estimation conduit à :

1) $\Delta H_0 = -3,7$ kcal/mole correspondant à une interaction diaxiale 1,3 (34a) pour l'équilibre 301 $\rightleftharpoons$ 305.

2) $\Delta H_0 = -7,4$ kcal/mole (2 interactions diaxiales-1,3) pour l'équilibre 306 $\rightleftharpoons$ 307. Expérimentalement, on trouve une différence d'enthalpie libre égale à $-1,3$ kcal/mole.

En première approximation, nous pouvons assimiler ΔG_0 à ΔH_0 (la différence d'entropie correspondant à ces équilibres est vraisemblablement voisine de zéro).

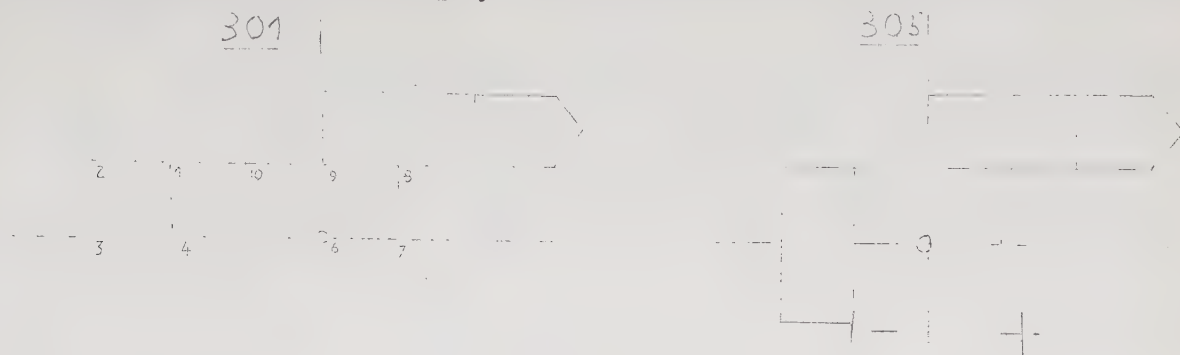
La valeur expérimentale $-1,3$ kcal/mole est plus proche de $-3,7$ kcal/mole que de $-7,4$ kcal/mole. On peut raisonnablement conclure que les produits cinétique et thermodynamique de l'addition-1,4 de $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cétone 300 ont les structures 301 et 305.

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons comparé les amplitudes moléculaires déduites des courbes de dispersion rotatoire des cétones 301 et 305 à celle de la coprostanone-6 308 et de la cholestanone-6 309 (35).

	<u>301</u>	<u>305</u>	<u>308</u>	<u>309</u>
amplitude moléculaire a	-55	-196	-113	-77

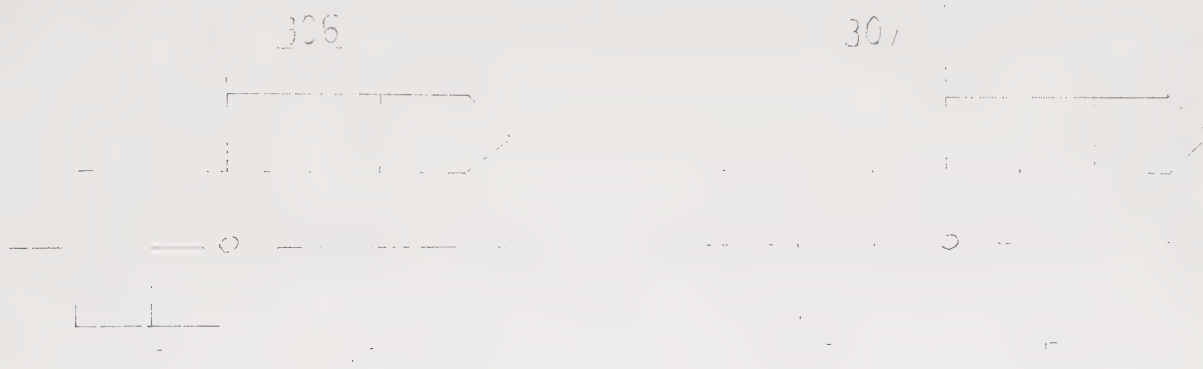
Supposons que le produit thermodynamique de la réaction du diméthylcuprite de lithium sur la cétone 300 ait la structure 305, par rapport à la coprostanone-6 308 on prévoit une négativation de l'effet Cotton due au méthyl 4β ; le produit cinétique aurait

la structure 301 et présenterait une positivation de l'effet Cotton par rapport à la cholestanone-6 309 comme le montrent les diagrammes des octants :



C'est ce que l'on observe expérimentalement.

En envisageant les structures 306 et 307, les prévisions concernant la variation de l'effet Cotton sont en contradiction avec les données expérimentales, ainsi que l'indiquent les diagrammes des octants suivants :



l'effet dû au méthyl 4α doit être faiblement négativant. Expérimentalement on constaterait un effet Cotton positif par rapport à la coprostanone 308

L'effet dû au méthyl 4α est positivant car il plonge dans un octant antérieur. Expérimentalement, on constate un effet Cotton négativé par rapport à la cholestanone-6 309

Nous concluons, d'après cet ensemble de faits, que le produit cinétique d'addition-1,4 à la structure 301 : méthyl-4 β (5 α) cholestanone-6 ; le produit thermodynamique : la méthyl 4 β (5 β) cholestanone-6 305. Il est à remarquer que la cholestanone-6 309, placée dans des conditions épimérisantes, conduit à l'équilibre à 12 % de coprostanone-6 308 et 88 % de cholestanone-6 309 (36).

4) Réaction du diméthylcuprite de lithium sur la cholestène-4 dione-3,6 400

Cette réaction conduit quantitativement à la cholestanedione-3,6 401 décrite dans la littérature (37).

Nous avons identifié la dione 401 par comparaison avec un échantillon authentique, préparé par hydrogénation de la diénone 400 (37).

Nous n'avons pas relevé dans la littérature d'exemple analogue à cette réduction.

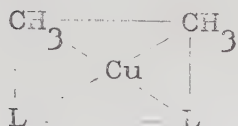
Nous l'expliquons par la formation d'éthylcuivre suivant le mécanisme :



Nous pensons vérifier cette hypothèse en mettant en évidence la formation intermédiaire d'éthylcuivre (par addition sur une autre cétone $\alpha\beta$ éthylénique ajoutée au mélange réactionnel) et par utilisation de diméthylcuprite de lithium deutérié. Mais nous n'expliquons pas pourquoi cette réduction s'effectue.

Mais ce mécanisme est peu vraisemblable, car la réaction s'effectue même en présence d'inhibiteurs de radicaux.

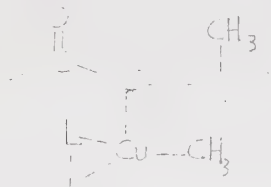
Dans les réactions de Cu^+ , il est probable que le cuivre a la structure électronique d^{10} , c'est-à-dire que le complexe $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ serait tétraédrique, correspondant à l'hybridation sp^3



Dans le mécanisme suggéré par LEVISALLES (38), ce complexe se coordonnerait avec la double liaison de la cétone éthylénique et aboutirait à un complexe du Cu^{III} , d^8 , plan carré :



Un méthyle du complexe migrerait sur le carbone en β du carbonyle et conduirait à l'organo-cuivre suivant :



lequel évoluerait en cuivre I sous forme de méthyl-cuivre. Nous verrons que nous pouvons expliquer les réactions d'oxydation par le même mécanisme.

Nous pensons confirmer ou infirmer cette hypothèse par examen du mélange réactionnel en dispersion rotatoire optique à 0° .

S'il y a formation intermédiaire d'alkyl-cuivre, la courbe de dispersion rotatoire optique devrait présenter une bande correspondant au carbone asymétrique en α du carbonyle.

DEUXIEME PARTIE

Réactions du diméthylcuprite de lithium
sous atmosphère d'oxygène

DEUXIEME PARTIE

Réactions du diméthylcuprite de lithium sous atmosphère d'oxygène

Nous avons vu précédemment que l'addition du diméthylcuprite de lithium sur la cholestène-4 one-6 300 conduisait aussi à l'hydroxycétone 310 dont le rendement, suivant les manipulations, variait entre 5 et 15 %. Comme il s'agissait d'un produit d'oxydation, nous avons effectué la réaction sous atmosphère d'oxygène et avons obtenu 310 avec un rendement supérieur à 80 %. Cette réaction, qui n'était pas connue, nous l'avons réalisée sur une autre cétone α - β éthylénique, la cholestène-1 one-3 200, qui conduit également à une α hydroxycétone. Dans ce dernier cas, l'hydroxycétone initialement formée évolue vers d'autres produits.

1) Cholestène-4 one-6 300

Détermination de la structure de la méthyl-4 β , hydroxy-5 α cholestanone-6 310

Le spectre I.R. de l'hydroxycétone 310 montre une bande hydroxyle à 3610 cm^{-1} et une bande carbonyle à 1715 cm^{-1} .

Le spectre de R.M.N. présente un méthyle doublet à $-73,5\text{ Hz}$ ($J = 7\text{ Hz}$) mais ne montre aucun signal correspondant à un proton sur le carbone portant l'hydroxyle.

Enfin, la spectrométrie de masse et l'analyse indiquent la présence d'un méthylène supplémentaire par rapport à la cholestanone-6 ($M = 416$; $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$)

Un essai de préparation de l'acétate 312 par le mélange anhydride acétique/pyridine a échoué. Ceci confirme que l'hydroxyle est tertiaire.

Traitée par la potasse méthanolique 0,5 N à reflux, 310 conduit à l'hydroxycétone 311. Ceci est analogue à ce qu'observent

COOKSON et coll. (39) qui épimérisent 1'hydroxy 5 α cholestanone-6 317 en 1'épimère hydroxy-5 β cholestanone-6 318.

L'hydroxycétone 311 présente en I.R. une bande hydroxyle symétrique liée à 3480 cm^{-1} et une bande carbonyle à 1705 cm^{-1} .

D'après l'étude de JORIS et SCHLEYER (40) un tel déplacement de la bande hydroxyle est caractéristique d'une α hydroxycétone à hydroxyle équatorial. La présence de la liaison hydrogène conduit à un déplacement bathochrome de la fréquence d'élongation de l'hydroxyle et du carbonyle.

Afin de confirmer l'hypothèse de structure des hydroxycétones 310 et 311, nous avons préparé les acétates correspondants 312 et 313 que nous avons réduits par le calcium dans l'ammoniac liquide.

Les acétates 312 et 313 ont été obtenus par action du chlorure d'acétyle dans la N,N diméthylaniline sur les hydroxycétones 310 et 311.

Pour les deux acétates, la R.M.N. indique la présence d'un groupe méthyle ($\text{CH}_3\text{-C=O}$) à 122 Hz.

En I.R. et en U.V., on observe les déplacements de la bande carbonyle par rapport à la cétone 301.

	I.R. $\nu(\text{C=O}) \text{ cm}^{-1}$	U.V. $\lambda_{\text{max}} \quad \epsilon$
<u>301</u>	1715	277 75
<u>312</u>	1717, 1745	300 40
<u>313</u>	1725, 1760	299 30

Nous avons effectué la réduction des α -acétoxycétones 312 et 313 par le calcium dans l'ammoniac liquide (41) ; toutes deux conduisent à la même cétone 301.

Ceci est en accord avec ce que l'on sait des réductions par les solutions de métaux (42a).

En effet, dans les deux cas, l'anion énolate intermédiaire est le même :

La protonation se faisant par le côté le moins encombré (c'est-à-dire par la face α), dans un plan perpendiculaire au plan de l'anion énolate, on obtient ainsi la méthyl-4 β (5 α H) cholestanone-6 301.

Comme cette réduction est caractéristique des α acétoxy-cétones (il en est de même pour les α halocétones), nous montrons ainsi que les hydroxycétones 310 et 311 sont à Me4 β et que l'hydroxyle est respectivement 5 α et 5 β .

Réactions des hydroxycétones 310 et 311

En fait, nous avons longtemps hésité quant à la structure de ces hydroxycétones. Lors d'essais de déshydratation et d'énolisation, les réactions ne se faisaient pas ou ne conduisaient pas aux produits attendus.

Dans le but de préparer les acétates d'énol, nous avons soumis les hydroxycétones :

- d'une part à l'action de l'acétate d'isopropényle en excès à reflux, en milieu acide,
- d'autre part, à l'action de l'anhydride acétique en excès en présence d'acide dinitro-2,4 benzènesulfonique pendant 15 jours (43). Dans les deux cas nous avons obtenu les α -acétoxycétones 312 et 313, mais nous n'avons pas décelé la formation d'acétates d'énol. Il est vraisemblable, le carbone C-5 étant bloqué, que l'énolisation vers C-7 soit très lente (nous avons vu précédemment que l'énolisation se faisait vers C-5 : voir 302).

De même, les conditions de la réaction de Baeyer-Villiger (acide p.nitroperbenzoïque, acide p.toluènesulfonique) laisse l'hydroxycétone 310 inchangée au bout de 2 mois de réaction.

Essais de réactions de déshydratation

Soumise à l'action de l'acide perchlorique dans l'acide acétique à chaud pendant 24 h, l'hydroxycétone 310 conduit à l'hydroxycétone 311, laquelle, dans les mêmes conditions, reste inchangée.

Lors d'un essai de déshydratation par le florisil dans le benzène à reflux, les hydroxycétones 310 et 311 n'ont subi aucune modification.

Par contre, l'action du chlorure de thionyle dans la pyridine conduit à des résultats inattendus.

Réaction de SOCl_2/Py sur l'hydroxycétone 310

Il est connu que la déshydratation par SOCl_2/Py procède par une élimination trans (45).

Dans le cas de l'hydroxycétone 310, l'hydrogène en α de l'hydroxyle est cis par rapport à ce dernier. Néanmoins, la réaction est complète au bout de 5 minutes à 0°.

Par chromatographie sur plaque, on sépare deux cétones éthyléniques non conjuguées auxquelles on a attribué les structures 314 et 315 d'après l'examen de leurs caractéristiques spectrales :

	I.R.	U.V.	R.M.N.
diméthyl-4 β , 5 β , 19 nor cholestène-9 (10) one-6 <u>314</u>	1710, 1665	293 (80)	pas de proton oléfinique
diméthyl-4 β , 5 β , 19 nor cholestène-1 (10) one-6 <u>315</u>	1710, 1650	293 (100) 218(3100)	1 proton oléfinique triplet à 332 Hz (J = 3 Hz)

En U.V., les cétones $\beta\gamma$ éthyléniques sont connues pour donner une bande vers 290 nm, d'un coefficient d'absorption ϵ supérieur à 80, quand la conformation de la molécule place les deux chromophores dans des positions relatives permettant un recouvrement de leurs orbitales (46).

L'examen des modèles de Dreiding montre que la conformation de 315 permet un meilleur recouvrement des orbitales II que dans le cas de 314 ; ceci est confirmé par les données de la spectroscopie U.V., où l'on observe, pour la cétone éthylénique 323, la bande d'absorption correspondant au transfert de charge ($\lambda = 220$ nm ; $\epsilon = 3100$).

Le mélange chlorure de thionyle / pyridine est connu pour provoquer des transpositions de Wagner-Meerwein, même quand il existe un hydrogène trans par rapport à l'hydroxyle (47, 48, 49, 50). Dans notre cas, les cétones 314 et 315 sont analogues aux produits obtenus lors de la transposition de Westphalen, dont les conditions opératoires, cependant, sont différentes (51) : migration du méthyle 19 de C-10 à C-5, le carbocation formé conduisant aux cétones 314 et 315 par éliminations des protons en C-1 et C-9.

Réaction de SOCl_2 / Pyridine sur 1'hydroxycétone 311

La réaction du chlorure de thionyle dans la pyridine à 0° se fait plus lentement que dans le cas précédent (2 h) et conduit à un seul produit dont les caractéristiques spectrales sont les suivantes :

I.R.	U.V.	R.M.N.
1690 (peu intense)	205 nm	1 proton doublet
1220	($\epsilon = 5300$)	à 5,15 ppm
1030 } 930 } intenses		(J = 4 Hz)

Il y a disparition de la bande carbonyle en I.R. Nous avons attribué à ce produit la structure de sulfite d'énol 316 ; ce genre de réaction de SOCl_2 / Pyridine sur des α cétoles tertiaires a été décrit récemment par LEVISALLES et coll. (52). Pour confirmer la structure de sulfite d'énol, nous avons effectué la pyrolyse de 316 sous vide.

Le produit en résultant est la méthyl-4, cholestène-4 one-6 304, (produit normal), mais nous n'avons pu mettre en évidence la formation d'anhydride sulfureux (l'essai avait été fait sur une trop petite quantité). Néanmoins, l'analyse de 316 confirme la présence de soufre.

2) Cholestène-1 one-3 200

Alors que la réaction sous atmosphère d'oxygène du diméthylcuprite de lithium sur le cholestène-4 one-6 300 conduit essentiellement à l'hydroxycétone 310, la même réaction sur la cétone 200 semble plus complexe. On obtient un ou plusieurs produits suivant la durée de la réaction (1 h ou 3-4 h).

a) Temps de réaction : 1 h

Par chromatographie sur gel de silice, on élue la méthyl-1 α cholestanone-3 201, puis la méthyl-1 α , hydroxy-3 β cholestanone-2 202.

Détermination de la structure de la méthyl-1 α hydroxy-3 β cholestanone-2 202

Les données spectrales concernant cette hydroxycétone sont les suivantes :

I.R. : 3470 et 1715 cm^{-1}

R.M.N. : 1 proton Ha à 259 Hz (massif mal résolu : largeur à mi-hauteur : 22 Hz)

1 proton Hb à 217,5 Hz (doublet J = 3 Hz)

1 proton Hc à 150,5 Hz (quadruplet J = 7 Hz)

3 protons Hd à 65,5 Hz (doublet J = 7 Hz)

D.R. : $\lambda = 237 \text{ nm}$ $a = +51$

Le déplacement de la bande hydroxyle en I.R. est caractéristique d'une α -hydroxycétone à hydroxyle équatorial (40, 53).

Ce sont principalement les renseignements déduits du spectre RMN qui nous ont permis de préciser la structure de l'hydroxycétone 202. Le proton Ha sur le carbone portant l'hydroxyle, dont le signal est très large, ne peut être que 3 α axial : il est couplé d'une part avec les protons 4 β et 4 α de constantes de couplages respectives de 13 Hz et 6,4 Hz (54) et d'autre part avec 1.

proton de l'hydroxyle ($J = 3$ Hz).

Le quadruplet observé pour le proton Hc correspond au signal du proton 1β couplé avec les protons Hd du méthyl- 1α ($J = 7$ Hz).

Enfin, les déplacements chimiques δ du méthyl-19, calculé (28) et observé sont les suivants :

	Me-19	
	cal.	obs.
δ (Hz)	47	46

Dans la valeur calculée de δ , nous n'avons pas fait intervenir l'incrément dû au méthyl- 1α (nous ne l'avons pas trouvé dans la littérature). Cet effet est certainement négligeable, car l'incrément dû à l'hydroxyle- 1α est de + 1 Hz (28) (d'une manière générale, l'incrément dû à un hydroxyle est plus important que celui d'un méthyle pour une même position).

En dichroïsme circulaire, on note pour 202 une négativation de l'effet Cotton par rapport à la cholestanone-2 203 (55a).

	$\Delta \epsilon$
cholestanone-2 <u>203</u>	3,02
méthyl- 1α hydroxy- 3β cholestanone-2 <u>202</u>	1,28
	$\Delta(\Delta \epsilon) = 1,74$

La négativation observée est due au méthyl- 1α , l'influence de l'hydroxyle équatorial étant faible.

La variation de $\Delta \epsilon$ entre 202 et 203 est plus grande que ce qu'on observe généralement : un méthyle axial en α d'un carbonyle entraîne en général une différence de $\Delta \epsilon$ de 1,4 (56).

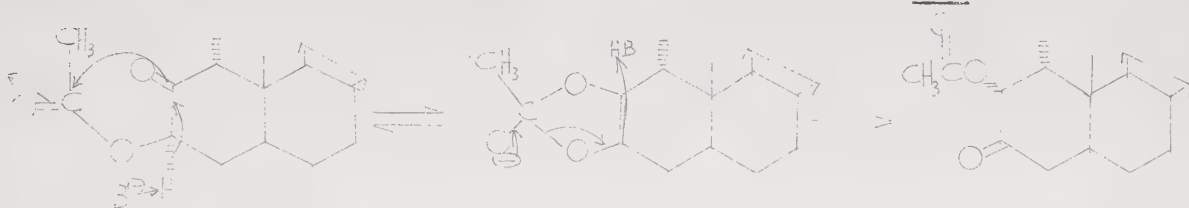
Mais la valeur de $\Delta \epsilon$ de la cholestanone-2 203, tirée de la littérature, correspond à une mesure effectuée dans le méthanol (celle de 202, dans le dioxanne), et en général cette valeur est plus grande que celle déduite d'une mesure effectuée dans le dioxanne (32).

Toutes ces données sont en faveur de la structure proposée, c'est-à-dire méthyl- 1α , hydroxy- 3β cholestanone-2 202.

Nous avons préparé l'acétate 204 par action de l'anhydride acétique dans la pyridine sur l'hydroxycétone 202 (la réaction est complète après 10 h à température ambiante).

Structure de 1' α -acétoxycétone 204

La réduction de 204 par le calcium dans l'ammoniac liquide (41) conduit à la méthyl-1 α cholestanone-3 201, ce qui prouve qu'il y a eu transposition au cours de l'acétylation. Le mécanisme serait analogue à celui proposé par LEVISALLES et coll. (57) lors de la transposition de la diméthyl-4,4 acétoxy-2 α cholestanone-3 205 en diméthyl-4,4 acétoxy-3 β cholestanone-2 206 :



Dans notre cas, cette transposition conduit à la suppression d'une interaction diaxiale méthyle-hydrogène de l'ordre de 0,95 kcal/mole (58) existant dans l'acétate initial et conduit ainsi au produit plus stable, la méthyl-1 α , acétoxy-2 α cholestanone-3 204 qu'on isole.

Les données spectrales sont en accord avec cette structure :

- en R.M.N., le signal du proton axial sur le carbone portant l'acétoxy-2 α , couplé avec le proton 1 β , se présente sous forme d'un doublet ($J = 6$ Hz) (59), et les déplacements chimiques δ du méthyl-19, calculé et observé, sont les suivants

	Me-19	
	obs.	cal.
δ (Hz)	73	74

Nous avons déduit l'effet du méthyl-1 α (+7,5 Hz) par différence des déplacements chimiques du méthyl-19 de la méthyl-1 α cholestanone-3 201 et de la cholestanone-3 210. Cet incrément est analogue à celui du méthyl-5 α dans la méthyl-5 α cholestanone-3, qui est de +8,5 Hz (27).

Enfin, en dispersion rotatoire, l'effet de l'acétoxy-2 α est comparable à ce que l'on observe dans la série non méthylée en 1 α (60).

	a	
méthyl-1 α , acétoxy-2 α cholestanone-3 <u>204</u>	47	
méthyl-1 α cholestanone-3 <u>201</u>	38	$\Delta a = +9$
acétoxy-2 α cholestanone-3	66	
cholestanone-3 (méthanol)	55	$\Delta a = +11$

b) Temps de réaction : 3 h

Si on laisse la réaction se poursuivre pendant 3 h et qu'on neutralise le mélange réactionnel par de l'eau, il se forme un précipité vert.

Par recristallisations successives dans le méthanol, on obtient la fraction A (précipité vert), les eaux mères de recristallisation constituant la fraction B.

Etude des produits de la fraction B

Par chromatographie sur gel de silice, on isole trois produits prépondérants :

1. la méthyl-1 α , iodo-3, A nor cholestanone-2 207
2. la méthyl-1 α , iodo-2 α cholestanone-3 208
3. le méthyl-3 β cholestanol-3 α 209

Méthyl-3 α cholestanol-3 β 209

L'alcool 209 présente en I.R. une bande hydroxyle à 3625 cm^{-1} . Nous l'avons identifié par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par action de l'iodure de méthylmagnésium sur la cholestanone-3 210 (61). L'obtention de cet alcool résulte de l'addition-1,2 de $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestanone-3 210, cette dernière provenant vraisemblablement de la réduction de la cétone α - β éthylénique 200.

Ceci est à rapprocher de ce qu'on observe dans le cas de la réaction de $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestène-4 dione-2,6 400. Cette réduction, peu importante ici (10 - 12 %) procède probablement par le même mécanisme.

Méthyl-1 α , iodo-2 α cholestanone-3 208

La réduction de l' α -iodocétone par le zinc dans l'acide acétique à reflux conduit à la méthyl-1 α cholestanone-3 201 (42 b). Les caractéristiques spectrales de l'iodocétone sont les suivantes :

	I.R. cm^{-1}	U.V. λ_{max} ϵ	D.C. λ ϵ
méthyl-1 α , iodo-2 α cholestanone-3 <u>208</u>	1728	261 570	300 1,43
méthyl-1 α cholestanone-3 <u>201</u>	1715		296 0,96

Ces données sont en accord avec une α -iodocétone à iode équatorial, vraisemblablement 2α . En effet, le signal du proton sur le carbone portant l'iode sort à 326 Hz, mais il est très confus et on ne peut en déduire aucun couplage.

Cependant, le déplacement du méthyl-19, calculé en assimilant l'iode- 2α au brome- 2α (27) est en accord avec ce que l'on observe expérimentalement :

	Me-19	
	obs.	cal.
δ (Hz)	72,5	71

De plus, le spectre de D.C. de l' α -iodocétone 208 présente une positivation de l'effet Cotton par rapport à la cétone 201. Or on sait qu'un brome 2α positive légèrement le dichroïsme circulaire (32) ; il doit en être de même avec un iode 2α .

L' α -iodocétone 208 résulte probablement d'une iodation de la méthyl-1 α cholestanone-3 201 par de l'iode à l'état I_2 , (62) présent dans le mélange réactionnel (et qui provient d'une oxydation de l'halogénure par l'oxygène). Or il est connu que la cholestanone-3, en milieu basique, s'énolise presque uniquement vers C-2 (63). Tous ces faits sont en faveur de la structure proposée ; néanmoins, la synthèse de cette iodocétone selon la méthode décrite par DJERASSI et coll. (64) nous permettrait d'en affirmer la structure sans équivoque.

Méthyl-1 α , iodo-3 cholestanone-3 207

Cette iodocétone (de même que la précédente) présente un test de Beilstein positif. Sa réduction par le zinc dans l'acide acétique à reflux conduit à la méthyl-1 α , A nor cholestanone-2 215. Les données spectrales sont les suivantes :

	I.R.	U.V.	D.C.	
			λ	$\Delta\epsilon$
méthyl-1 α iodo-3 A nor cholestanone-2 <u>207</u>	1750	273 nm $\epsilon = 480$	322	3,96
méthyl-1 α A nor cholestanone-2 <u>215</u>	1743		310	4,3

En R.M.N. le signal du proton sur le carbone portant l'iode se présente à 270 Hz, mais il est très mal résolu et on ne peut en déterminer la constante de couplage. Le proton 1β , couplé avec les protons du méthyl- 1α est représenté à 138 Hz sous forme de quadruplet ($J = 7$ Hz). Ces résultats confirment que l'iode est en 3, mais sans plus, car on ne constate aucune variation du déplacement chimique, ni du méthyl- 1α , ni du méthyl- 19 , par rapport à la méthyl- 1α A nor cholestanone-2 215.

De même, la variation de l'effet Cotton, par rapport à la cétone 215, est anormalement basse : Crabbé (55 b) note que l'introduction d'un brome sur le cycle D d'un stéroïde, en α du carbonyle, entraîne une variation de l'effet Cotton de $\Delta(\Delta\epsilon) = 8$.

Nous n'expliquons pas la valeur observée dans notre cas (l' α -iodocétone présente une analyse correcte).

L' α -iodocétone résulte vraisemblablement de l'iodation de la méthyl- 1α A nor cholestanone-2 215 (62). Ceci impliquerait la présence de l'A nor cétone 215 au sein du milieu réactionnel, résultant probablement d'une oxydation de l'hydroxyacide 222 (vide infra). Cela demande à être plus approfondi, mais ce serait le premier exemple d'une oxydation d'un α hydroxyacide en milieu basique. (Cette oxydation se fait en milieu acide (65)).

Etude des produits de la fraction A

La fraction A, après traitement acide, est estérifiée par le diazométhane.

Par chromatographie sur gel de silice, outre les cétones 201 et 200, on isole l'A nor méthyl- 1α carbonéthoxy- 2α (ou 3α) cholestane 212 et l'A nor méthyl- 1α carbonéthoxy- 2α cholestanol- 2β 213.

Caractérisation de l'hydroxyester 213

Le spectre I.R. de 213 présente des bandes à 3620, 3555, 1745 et 1725 cm^{-1} , caractéristiques d'un α -hydroxyester.

La réduction de 213 par l'aluminohydruure de lithium conduit au diol 214 que l'on oxyde par l'acide méta-periodique en

A nor méthyl-1 α cholestanone-2 215 (IR : 1743 cm⁻¹ ; méthyl doublet en RMN).

La stéréochimie de l'A nor cétone 215 a été déduite de son spectre de dichroïsme circulaire qui présente un abaissement du $\Delta\epsilon$ par rapport à l'A nor cholestanone-2 216.

L'étude des modèles de Dreiding aboutit à la stéréochimie méthyl 1 α .

	λ	a
A nor (5 α) cholestanone-2 <u>216</u>	299	210 (55 c)
A nor (5 α) méthyl 1 α cholestanone-2 <u>215</u>	311	173

Nous avons comparé le déplacement chimique du méthyle 19 (RMN) de l' α -hydroxyester 213 et du diol 214 à ceux de la série non méthylée 217 et 218 (63) :

	avec méthyl-1 α Me 19	sans méthyl 1 α Me 19
- CO ₂ Me-2 α , +OH-2 β	53,5	56
- CH ₂ OH-2 α , -OH-2 β	56	57,5

Les différences observées entre 213 et 217 d'une part, et 214 et 218 d'autre part, sont imputables au méthyle-1 α .

L'hydroxyester 213 et le diol 214 ont vraisemblablement les structures proposées (dans le cas des épimères en 2, c'est-à-dire hydroxy-2 α , carbométhoxy- et hydroxyméthyl-2 β , le méthyl-19 sort à champ plus grand (63)).

Cette hypothèse est justifiée par examen du produit résultant de la déshydratation de l'hydroxyester 213 par SOCl₂ / pyridine. Cette réaction est complète au bout de 48 h à 20°C et conduit à l'A nor méthyl-1 α carbométhoxy-2 cholestène-2 221 (le spectre de RMN présente un proton oléfinique à 390,5 Hz). En série non méthylée en 1 α , cette élimination s'effectue vers C-1 à 0° en 10 minutes (63).

Dans notre cas, l'hydroxyle étant 2 β , l'élimination trans se fait lentement de 2 vers 3 (CONIA (66) a montré, dans le cas de céto-2 A nor stéroïdes, que l'énolisation se faisait vers

C-1). L'hydroxyacide 222 correspondant à l'hydroxyester 213 est un produit de réarrangement benzilique (63).

La base requise est présente dans le milieu réactionnel (LiOH), mais la température en est différente (dans notre cas, la réaction se fait à 0°, tandis que le réarrangement benzilique s'effectue généralement dans le méthylcellosolve à reflux).

L'hydroxycétone 202 (dont on ne retrouve plus trace après 3 h de réaction) est vraisemblablement oxydée en diosphénol 223, lequel se réarrangerait pour conduire à l'hydroxyacide 222.

Nous avons d'ailleurs obtenu le diosphénol 223 par oxydation de l'hydroxycétone 202 (I.R. : bandes à 3460, 1675, 1660 cm^{-1} ; U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 271 \text{ nm}$ (cyclohexane) $\epsilon = 5060$).

Caractérisation de l'ester 212

Les données spectrales de 212 sont caractéristiques d'un ester :

I.R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. : 1 méthyle à 214 Hz

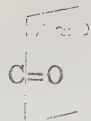
1 méthyle doublet à 40,5 Hz ($J = 7 \text{ Hz}$)

mais nous n'avons pu déterminer avec exactitude la position du groupement carbométhoxy (en 2 α ou 3 α).

Nous avons examiné l'influence des effets de solvants sur les déplacements chimiques du méthyl 19 et du méthyle 1 α :

	Me 19		Me 1 α
CDCl_3	47		43
		+8	-6
Benzène	39		49

L'effet de solvant $\Delta = \delta_{\text{CHCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$ est peu différent de zéro pour les atomes d'hydrogène se trouvant dans un plan de référence passant par le carbone du carbonyle et perpendiculaire à la liaison C=O ; Δ est positif pour les hydrogènes situés en arrière de ce plan et négatif pour les hydrogènes se situant en avant de ce même plan.



Si on examine les différentes positions du groupement carbo-méthoxy en 2 et 3, seules les positions 2 α et 3 α peuvent rendre compte de la différence Δ observée pour les méthyles 19 et 1 α . Nous supposons que l'ester 212 résulte du réarrangement de Favorski subit par l' α -iodocétone 208. (la bromo-2 α cholestanone-3 211 soumise aux conditions du réarrangement de Favorski conduit aux A nor carboxy-2 α et 3 α cholestanes (67)).

Nous avons effectué cette réaction sur l' α -iodocétone 208. Après estérification par le diazométhane, nous avons isolé un produit (IR : 1740 cm⁻¹) ayant même R_F que 212 dans deux couples d'éluant différents (AcOEt-CH : 90-10 ; C₆H₆-EP : 50-50). Néanmoins, tous nos essais de cristallisation de ce produit ont échoué (lors de ce réarrangement, nous avons isolé 7 mg d'ester de plus, il est difficile de faire cristalliser l'ester 212).

Nous observons les mêmes faits par hydrogénation de l'ester $\alpha\beta$ éthylénique 221 : IR identique, même R_F mais impossibilité de le faire cristalliser.

La dégradation de l'ester 212 en A nor cétone permettrait de déterminer sa structure avec exactitude.

Discussion

Nous avons effectué les réactions d'oxydation de la méthyl-4 β cholestanone-6 301 et de la méthyl-1 α cholestanone-3 201 par l'oxygène, en présence de diméthylcuprite de lithium. A aucun moment, et par un contrôle fréquent du degré d'évolution de la réaction, nous n'avons décelé la formation des hydroxycétones 202 et 310.

Dans le cas de la réaction sur les énones, il est donc probable que l'oxydation s'effectue au niveau du complexe organo-cuivre intermédiaire. Nous suggérons le mécanisme suivant : l'oxygène déplacerait un ligande de ce complexe, et par une migration sur le carbone en α du carbonyle, conduirait à un α hydroperoxyde et au méthyl-cuivre :

Nous avons essayé de vérifier la validité de ce mécanisme en effectuant la réaction de $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestène-4 one 6 300 sous atmosphère d'oxyde et d'anhydride de carbone.

Nous avons neutralisé le mélange réactionnel respectivement par du méthanol et du chlorure de benzyle, mais nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation des esters correspondants.

Ce genre de réaction serait à reprendre, en variant les conditions expérimentales, notamment en opérant sous pression.

Intermédiairement, cette oxydation conduirait donc à un α -hydroperoxyde.

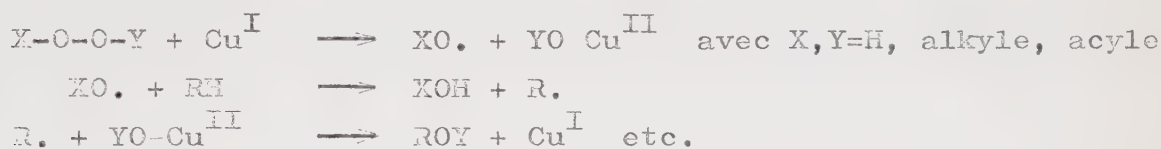
Cette dernière étape serait semblable à ce qui se passe

dans l'oxydation de BARTON (68) (action de l'oxygène en présence de t.BuOK sur une cétone saturée), mais ces auteurs isolent l' α hydroperoxyde quand la position en α du carbonyle est trisubstituée (la cholestanone-6 309 conduit ainsi à l'hydroperoxy-5 α cholestanone-6 319 avec un rendement de 20 %). Dans le cas d'un carbone secondaire en α du carbonyle, l'oxydation de BARTON conduit au diosphénol.

Dans notre cas, que le carbone en α du carbonyle soit secondaire ou tertiaire, nous isolons l' α -hydroxycétone correspondante.

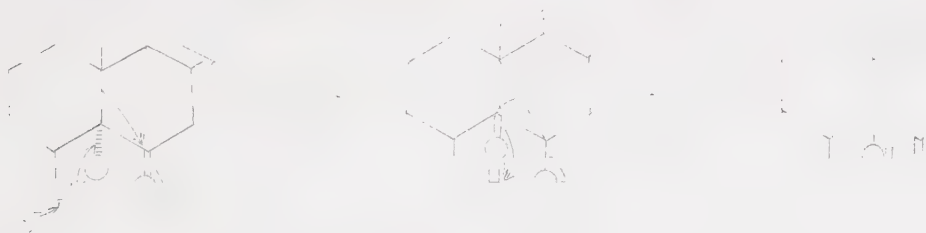
Nous attribuons ce résultat à la présence de Cu (I) au sein de la réaction.

De nombreux auteurs ont étudié l'influence des sels cuivreux sur la décomposition de peroxydes. Nous citerons entre autres les travaux de KHARASCH et de KOCHI (69, 70, 71 a et b). Le processus de cette décomposition serait le suivant :

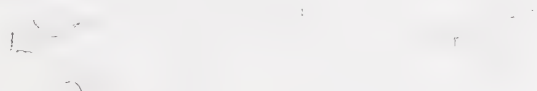


Ainsi l'^{pero}hydroxyde formé serait réduit en α -hydroxycétone par l'intermédiaire de Cu (I).

Dans le cas d'un carbone tertiaire en α du carbonyle, cette réduction aboutit au produit cinétique (hydroxycétone 310) en effet une migration de chaînon est nécessaire pour conduire au produit thermodynamique :



Dans le cas d'un carbone secondaire en α du carbonyle (hydroxycétone 202) il y a vraisemblablement un équilibre entre les deux isomères suivants :



et on isole ici le produit stable 202.

CONCLUSION

Dans la première partie de ce travail, nous avons vu que le diméthylcuprite de lithium conduisait stéréospécifiquement et avec un rendement important aux produits d'addition-1,4.. En outre, nous avons mis en évidence une réaction inattendue, à savoir la réduction de la cholestène-1 one-3 200 en cholestanone-3 210, peu importante dans ce cas, mais exclusive dans le cas de la réduction de la cholestène-4 dione-3,6 400 en cholestanedione-3,6 401.

Dans la deuxième partie, nous avons vu que $\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ permettait d'obtenir directement des α hydroxycétones à partir d'énones. Mais le rendement en est très différent suivant que l'hydroxyle introduit est secondaire ou tertiaire (de 25 % à 80 %).

Cette étude demande à être poursuivie sur d'autres systèmes afin de voir si une généralisation est possible.

Elle constituerait un avantage sur les méthodes de préparations actuelles (hydrolyse d' α -acétoxycétones (72) ou substitutions nucléophiles sur des α -bromocétones (67) qui conduisent à de faibles rendements et requièrent des conditions opératoires plus délicates).

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Indications générales

Les points de fusion ont été pris au microscope de Reichert. Les spectres U.V. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman DK 2A, les spectres I.R. sur un spectrophotomètre Beckman IR 10, les spectres de R₁N sur un spectrophotomètre Varian A 60, les dichroïsmes circulaires et dispersions rotatoires sur un dichrographe Roussel Jouan, en solution dans le dioxane (sauf mention contraire).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Jouan, en solution dans le chloroforme.

La présentation du dichroïsme circulaire suit les recommandations de Djerassi et Bunnenberg (74). On donne le point de départ de la courbe et si possible le point d'arrivée, ainsi que tous les points remarquables, en indiquant la valeur de $\Delta \epsilon$, la valeur de la longueur d'onde en manomètres et la largeur Γ à mi-hauteur.

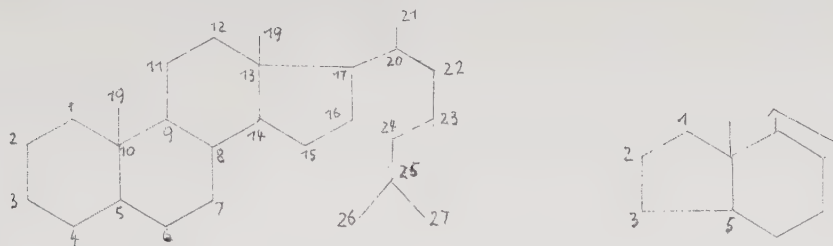
Les fréquences I.R. sont données en cm^{-1} .

Les longueurs d'onde U.V. sont données en manomètres, le coefficient d'extinction est donné entre parenthèses.

Les positions des signaux de R₁N sont données en Hertz par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne, de même que les constantes de couplage et les largeurs à mi-hauteur. La concentration pour la mesure du pouvoir rotatoire et la prise des spectres de dichroïsme circulaire est exprimée en grammes pour 100 ml.

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS dans les laboratoires de THIAIS et de STRASBOURG.

La nomenclature utilisée est la nomenclature habituelle. La numérotation utilisée est la suivante :



Par identification à un échantillon authentique, nous entendons :

- mêmes Rf en chromatographies sur couche mince
- spectres IR superposables
- mêmes points de fusion
- point de fusion de mélange non abaissé

Par traitement habituel, nous entendons :

- éventuellement précipitation par de l'eau glacée, filtration, lavage sur filtre, dissolution dans un solvant organique (le plus souvent l'éther), ou dans les autres cas, extraction par un solvant organique (le plus souvent l'éther) lavage de la phase organique à l'eau et éventuellement par une solution diluée de HCl, ou de NaHCO_3 puis par une solution saturée de NaCl, séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant sous vide.

La technique de chromatographie sur couches minces a été systématiquement utilisée, soit pour vérifier la pureté des produits, soit pour suivre l'évolution des réactions.

La silice utilisée pour les plaques, est, soit la Kieselguhr G nach Stahl, soit la Kieselguhr H nach Stahl (Merck).

La silice utilisée pour les chromatographies sur colonnes est la Kieselgehl 0,05 - 0,2 mm (Merck).

Préparation du diméthylcuprite de lithium

Cette préparation nécessite de la verrerie sèche, des réactifs et solvants anhydres.

Méthyl-lithium

Nous avons utilisé l'iodure de méthyle commercial (Prolabo) lavé avec une solution diluée de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé sur anhydride phosphorique.

A du lithium fraîchement coupé (1 g) dans l'éther anhydre (40 ml) sous atmosphère d'azote, on ajoute de l'iodure de méthyle (5 ml) à l'aide d'une seringue et dans un temps (environ 10 mn) permettant un léger reflux.

Après décantation des sels formés, on prélève, à l'aide d'une seringue, 2 ml de solution de méthyl-lithium que l'on ajoute à une solution d'acide sulfurique $\frac{N}{10}$ (50 ml). On dose l'excès d'acide sulfurique par $\frac{10}{N}$ de la soude $\frac{N}{10}$ (phénol-phtaléine). On aboutit en général à une solution normale en méthyl-lithium (on a procédé de la même façon pour préparer l'iodure de méthyl-magnésium).

Diméthylcuprite de lithium

Nous avons utilisé l'iodure cuivreux commercial (Prolabo) préalablement lavé à l'éther et séché sous vide à 60°.

A une suspension d'iodure cuivreux (2,45 g) dans l'éther anhydre (20 ml), dégazée à l'azote pendant 15 mn et maintenue à 0°, on ajoute, sous atmosphère d'azote, la solution de méthyl-lithium (30 ml) à l'aide d'une seringue.

On note tout d'abord la formation de méthylcuivre jaune, insoluble dans l'éther, puis la solution devient limpide.

Réaction du diméthylcuprite de lithium sur une cétone $\alpha\beta$ éthylénique stéroïde sous atmosphère d'azote

A la solution de diméthylcuprite de lithium précédente, maintenue à 0°, on ajoute, sous atmosphère d'azote et à l'ide

d'une seringue, une solution de cétone $\alpha\beta$ éthylénique (1 g dans 10 ml), préalablement dégazée à l'azote pendant 15 mn. On ajoute le mélange réactionnel pendant 3 h, tout en maintenant la solution à 0°.

On verse ensuite le mélange réactionnel sur de la glace + chlorure d'ammonium et on extrait de la façon habituelle.

Réaction du diméthyl-cuprite de lithium sous atmosphère d'oxygène

La seule modification, par rapport à la réaction s'effectuant sous atmosphère d'azote, est la suivante : après avoir ajouté la solution de cétone $\alpha\beta$ éthylénique (non dégazée) à la solution de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$, on place au-dessus du ballon contenant le mélange réactionnel un ballon de baudruche rempli d'oxygène.

Méthyl-5 β cholestanone-3 101 et méthyl-3 α cholestène-4 ol-3 β 102

$\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ par réaction sur la cholestène-4 one-3 100 (1 g) conduit au produit brut (950 mg) que l'on chromatographie sur alumine neutre d'activité III (60 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 9-1 élue la cétone 101 (600 mg) que l'on recristallise dans le méthanol et que l'on identifie par son point de fusion, $F = 90-91^\circ\text{C}$, son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (25), $F = 90-91,5^\circ\text{C}$, son pouvoir rotatoire $(\alpha)_D = +37$ ($c = 0,1$) et son spectre I.R. : 1715cm^{-1} .

Le mélange éther de pétrole-éther (85-15) élue ensuite le méthyl-3 α cholestène-4, ol-3 β 102 que l'on recristallise dans le méthanol et que l'on identifie par son point de fusion :

$F = 118-110^\circ\text{C}$

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (25) : $F = 118-119,5^\circ\text{C}$

son pouvoir rotatoire (73) : $(\alpha)_D = +73^\circ$ ($c = 0,1$)

et son spectre I.R. : $3615, 1650\text{ cm}^{-1}$.

Analyse : $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O} + 0,5\text{ CH}_3\text{OH}$ Calc. % C 82,21 H 12,01
82,29 11,88

U.V. (Hexane) $\lambda_{\text{max}} = 193\text{ nm}$ (14 000)

R.M.N. : 1 H à 312 Hz

Méthyl-3 β cholestène-4, ol 3 α 103 et méthyl 3 α cholestène-4, ol-3 β 102

A une solution d'iode de méthylmagnésium (Ilg : 0,4 g, CH_3I : 2 g) dans l'éther anhydre (20 ml), refroidie à 0° , on ajoute une solution de cholestène-4, one-3 100 (1,96 g) dans l'éther anhydre (35 ml) en 15 mn. On laisse la solution au repos à 0° pendant 3 h et l'on extrait de la façon habituelle.

On obtient le brut de réaction (1,91 g) que l'on chromatographie sur alumine neutre d'activité III (120 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue le méthyl-3 β cholestène-4, ol-3 α 103 (420 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 126-127^{\circ}\text{C}$ $(\alpha)_D = +86^{\circ}$ ($c = 0,1$)

Litt. (25) $F = 125-126^{\circ}\text{C}$

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$	Calc. %	C 83,93	H 12,08
		83,59	12,01

IR (CCl_4) : $3635, 1650 \text{ cm}^{-1}$

UV (hexane) : $\lambda_{\text{max}} = 195 \text{ nm}$ (15 600)

RMN : 1 H à 315 Hz

Le mélange éther de pétrole-éther élue ensuite l'alcool 102 que l'on recristallise dans le méthanol :

$F = 118-119^{\circ}\text{C}$ $(\alpha)_D = +73^{\circ}$ ($c = 0,1$)

Litt. (73) $F = 117-119,5^{\circ}\text{C}$ $(\alpha)_D = +76^{\circ}$

IR (CCl_4) : $3635, 1650 \text{ cm}^{-1}$

Méthyl-3 α (5 β) cholestanol-3 β 104 et méthyl-3 β (5 β) cholestanol-3 α 105

Le mode opératoire est identique au précédent : on fait réagir CH_3MgI sur la coprostanone-3 (1 g).

Le produit brut (1,07 g) est chromatographié sur gel de silice (50 g). Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue le méthyl-3 α (5 β) cholestanol-3 β 104 (800 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

Double point de fusion $F_1 = 55-56,5^{\circ}\text{C}$

$F_2 = 97-99^{\circ}\text{C}$ $(\alpha)_D = +2^{\circ}$ ($c=0,1$)

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}$	Calc. %	C 83,51	H 12,52
		83,60	12,57

IR (CCl_4) 3615 cm^{-1}

Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue ensuite le méthyl-3 β (5 β) cholestanol-3 α 105 que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 149-150^{\circ}\text{C}$ $(\alpha)_D = +19^{\circ}$ ($c = 0,06$)

Analyse : $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}$	Calc. %	C 83,51	H 12,52
		82,02	12,25

IR (CCl_4) : 3620 cm^{-1}

Hydrogénation du méthyl-3 α cholestène-4, 01-3 β

On ajoute le méthyl-3 α cholestène-4, 01-3 β 102 (1 g) à une suspension de palladium sur charbon à 5 % (150 mg) et de nitrite de sodium (4 mg) dans de l'acétate d'éthyle (50 ml). On maintient le mélange réactionnel sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 48 h.

Après filtration du catalyseur et évaporation sous vide du solvant, le brut d'hydrogénation (1 g) est chromatographié sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue l'alcool 104 que l'on recristallise dans le méthanol. On l'identifie par son point de fusion $F_1 = 55-57^\circ\text{C}$; $F_2 = 98-99^\circ$, son point de fusion de mélange avec l'alcool 104 précédemment obtenu $F_1 = 55-57^\circ\text{C}$ $F_2 = 97,5-99^\circ\text{C}$, et son spectre I.R. : 3615 cm^{-1} .

2) Méthyl-1 α cholestanone-3 201

a) A partir du magnésien sur la cholestène-1 one-3 200. Le brut de réaction (1,05 g) est chromatographié sur gel de silice (75 g). Le mélange éther de pétrole-éther 93-7 élue la méthyl-1 α cholestanone-3 201 (800 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

$F = 132-133^\circ\text{C}$ $(\alpha)_D = +33^\circ$ ($c = 0,17$)

Litt. (31) : $F = 127-129,5^\circ\text{C}$

I.R. (CCl_4) : 1715 cm^{-1}

U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 285\text{ nm}$ (20)

R.M.N. : 3 H à 53,5 Hz (doublet $J = 6\text{ Hz}$)

D.C. ($c = 0,09$) : 0 (350), +0,96 (295) maximum ($F = 39$) ;
0,2 (260)

b) Par réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestène-1 one-3 200. Après extraction, le produit brut (980 mg), par recristallisation dans l'éthanol, conduit à la méthyl-1 α cholestanone-3 201 que l'on identifie par son point de fusion : $F = 132-134^\circ\text{C}$, son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (31) $F = 132-134^\circ\text{C}$ et son spectre I.R. : 1715 cm^{-1}

Méthyl-1 α , hydroxy-3 β cholestanone-2 202

Après 1 h de réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestè-
ne-1 one-3 200 (1 g), sous atmosphère d'oxygène, on neutralise
le mélange réactionnel par addition d'une solution diluée d'aci-
de chlorhydrique (5 %) et on extrait de la façon habituelle.
Le produit brut (1,08 g) est chromatographié sur gel de silice
(50 g). Le mélange éther de pétrole - éther 90-10 élue la
méthyl-1 α cholestanone-3 201 (700 mg).

Le même mélange élue ensuite la méthyl-1 α , hydroxy-3 β cholestano-
ne-2 202 (245 mg) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole.

F = 133-135°C $\alpha/\text{D} = 25^\circ$ (c = 0,02)

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$	Calc. %	C 80,71	H 11,61
	Tr.	81,07	11,68

I.R. (CCl_4) : 3470, 1715 cm^{-1}

U.V. (hexane) : $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ m}\mu$ (220)

R.M.N. : 1 H à 260 Hz (massif mal résolu : largeur à mi-
hauteur : 22 Hz)

1 H à 218,5 Hz (doublet J = 3 Hz)

3 H à 65,5 Hz (doublet J = 7 Hz)

D.C. (c = 0,07) : 0 (360) ; 1,28 (286-289) maximum ($\Gamma = 35$) ;
0 (245)

Méthyl-1 α , acétoxy 2 α cholestanone-3 204

A une solution de méthyl-1 α , hydroxy-3 β cholestanone-2
202 (200 mg) dans la pyridine (3 ml), on ajoute de l'anhydride
acétique (0,3 ml).

On laisse le mélange réactionnel au repos, à température ambiante
pendant 10 h. Après extraction habituelle, on obtient la méthyl-1 α ,
acétoxy-2 α cholestanone-3 204 que l'on recristallise dans le mé-
thanol.

F = 107-108°C $\alpha/\text{D} = +36^\circ$ (c = 0,07)

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$	Calc. %	C 78,55	H 10,99
	Tr.	78,41	10,75

I.R. (CCl_4) : 1755, 1732 cm^{-1}

U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$ (65)

R.M.N. : 1 H à 330,5 Hz (doublet $J = 6 \text{ Hz}$)

3 H à 128,5 Hz (singulet)

3 H à 68,5 Hz (doublet $J = 7 \text{ Hz}$)

D.C. ($c = 0,077$) : 0 (360) ; 1,17 (298) maximum ($\Gamma = 35$) ;
0,15 (260)

Réduction de la méthyl-1 α , acétoxy-2 α cholestanone-3 204 par Ca/NH_3

On ajoute lentement une solution de méthyl-1 α , acétoxy-2 α cholestanone-3 204 (100 mg) dans du toluène anhydre (0,5 ml) à une solution de calcium (10 mg) dans de l'ammoniac liquide (3 ml), maintenue à la température du mélange acétone-carboglacé. On agite le mélange réactionnel pendant 15 mn à cette température. On ajoute ensuite, avec précaution, de l'eau (1 ml) et on laisse l'ammoniac s'évaporer à température ambiante. On extrait de la façon habituelle. Le produit brut, purifié par CCM, conduit à la méthyl-1 α cholestanone-3 201 (65 mg) que l'on identifie par son point de fusion :

$F = 132-133^\circ\text{C}$

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (31) :

$F = 132-133^\circ\text{C}$

et son spectre I.R. : 1715 cm^{-1}

Réaction du diméthylcuprite de lithium sur la cholestène-1 one-3 200 (4 g) pendant 3 h sous atmosphère d'oxygène

On neutralise le mélange réactionnel par addition d'eau. Après extraction, on obtient le brut de réaction (5,3 g) de couleur vert foncé. Par recristallisations successives dans le méthanol, on obtient la fraction A sous forme de précipité vert (4,2 g), les eaux de recristallisation constituant la fraction B.

Fraction B

Après évaporation sous vide des eaux de recristallisation, on obtient le produit brut (1,05 g) que l'on chromatographie sur gel de silice (100 g).

Le mélange éther de pétrole - éther 96-4 élue la méthyl-1 α , iodo-3 α , A nor cholestanone-2 207 (140 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 142-144°C

Analyse C ₂₇ H ₄₅ OI	Calc. %	C 63,28	H 8,78
	Tr.	63,60	8,61

IR (CCl₄) : 1750 cm⁻¹

UV (cyclohexane) : $\lambda_{\max}$ = 272 nm (480)

RMN : 1 H à 269,5 Hz (largeur à mi-hauteur 3 Hz)

1 H à 137,5 Hz (quadruplet J = 7 Hz)

3 H à 66,5 Hz (doublet J = 7 Hz)

DC (c = 0,03) : 0 (410) ; +3,96 (322) maximum ($\alpha = 41$)
0 (272)

Le même mélange élue la méthyl-1 α iodo-2 α cholestanone-3 208 (430 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 126-128,5°C

Analyse C ₂₈ H ₄₇ OI	Calc. %	C 65,63	H 8,93
	Tr.	64,52	8,93

IR (CCl₄) : 1728 cm⁻¹

UV (cyclohexane) : $\lambda_{\max}$ = 261 nm (570)

RMN : 1 H à 321 Hz (signal confus)

3 H à 52,5 Hz (J = 7 Hz)

DC (c = 0,07) : 0 (360) ; 1,43 (298-301) maximum ($\alpha = 38$) ;
0 (260)

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue ensuite la méthyl-3 β cholestanol-3 α 209 (420 mg) que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle et que l'on identifie par son point de fusion,

F = 126,5-128,5°C

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (61) F = 126,5-128°C

son pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = +25^\circ$

et son spectre IR : 3625 cm⁻¹

Méthyl-3 β cholestanol-3 α 209

Cet alcool est préparé d'après BARTON et coll. (61).
Le brut de réaction (1,04 g) est chromatographié sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue le méthyl-3 β cholestanol-3 α 209 que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

F = 126-128°C $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ (c = 0,07)

Litt. (61) F = 126-127°C $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ$

IR (CCl₄) : 3625 cm⁻¹

Réduction de la méthyl-1 α , iodo-3 A nor cholestanone-2 207 par Zn/AcOH

A une solution d' α -iodocétone 207 (50 mg) dans l'acide acétique à reflux (2 ml), on ajoute du zinc en poudre activé (100 mg). Après 15 mn de réaction, on extrait de la façon habituelle. La purification du brut de réaction (40 mg) par CCM conduit à la méthyl-1 α A nor cholestanone-2 215 que l'on identifie par son point de fusion

F = 107-110°C

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (obtenu plus bas)

F = 107-110°C

et son spectre I.R. : 1743, 1415 cm⁻¹

Réduction de la méthyl-1 α iodo-2 α cholestanone-3 208 par Zn/AcOH

Le mode opératoire est identique au précédent.

On obtient la méthyl-1 α cholestanone-3 201 que l'on identifie par son point de fusion F = 132-133°C

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (31) : F = 132-133°C

et son spectre I.R. : 1715 cm⁻¹

Fraction A

La fraction A (4,0 g), par acidification et extraction habituelle, conduit aux produits bruts (2,97 g) que l'on estérifie par le diazométhane. Cette fraction estérifiée est chromato-

graphiée sur gel de silice (200 g). Le mélange éther de pétrole - éther 96-4 élue la méthyl-1 α , méthoxycarbonyl-2 α (ou 3 α) A nor cholestane 212 (470 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 60-61,5°C $\alpha_D^{20} = +41^\circ$ (c = 0,09)

Analyse : C ₂₉ H ₅₀ O ₂	Calc. %	C 80,87	H 11,70
	Tr.	80,77	11,84

IR (CCl₄) : 1740 cm⁻¹

RMN : 3 H à 218 Hz (singulet)

3 H à 43 Hz (doublet J = 6 Hz)

Le même mélange élue ensuite la méthyl-1 α iodo-2 α cholestanone-3 208 (180 mg) ; le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue la méthyl-1 α cholestanone-3 201 (0,83 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue le méthyl-1 α méthoxycarbonyl-2 α A nor cholestanol-2 β 213 (1,22 g) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 91-92°C $\alpha_D^{20} = +47^\circ$ (c = 0,12)

Analyse C ₂₉ H ₅₀ O ₃	Calc. %	C 77,97	H 11,28
	Tr.	78,18	11,07

I.R. : 3620, 3555 1745, 1725 cm⁻¹

R.M.N. : 3 H à 228 Hz (singulet)

3 H à 66,5 Hz (doublet J = 7 Hz)

Méthyl-1 α , hydroxyméthyl-2 α A nor cholestanol-2 β 214

A une solution d'hydroxyester 213 (400 mg) dans l'éther anhydre (30 ml), on ajoute petit à petit de l'aluminohydrure de lithium (200 mg). On agite pendant 3 h et après avoir versé le mélange sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium, on extrait de la manière habituelle. Le brut de réaction (368 mg) est recristallisé dans l'éthanol aqueux. On obtient ainsi le méthyl-1 α hydroxyméthyl-2 α A nor cholestanol-2 β 214

F = 140-141°C $\alpha_D^{20} = 59,5^\circ$ (c = 0,13)

Analyse C ₂₈ H ₅₀ O ₂	Calc. %	C 80,32	H 12,04
	Tr.	78,63	11,71

IR (CCl₄) : 3640, 3590, 3440 cm⁻¹

RN : 2 H à 211,5 Hz (singulet)

3 H à 67. Hz (doublet J = 7 Hz)

Méthyl-4 β , (5 α) cholestanone-6 301

$\text{Me}_2\text{Cu}^-\text{Li}^-$, par réaction sur la cholestène-4,one-6 (1 g) et après extraction, conduit au brut de réaction (1,03 g) que l'on chromatographie sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole - éther 95-5 élue la méthyl-4 β cholestanone-6 301 (720 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 123-124^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$ ($c = 0,09$)

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ Calc. % C 83,93 H 12,08

Tr. 83,83 12,01

IR (CCl_4) : 1710 cm^{-1}

UV (méthanol) : $\lambda_{\text{max}} = 277\text{ nm}$ (70)

RMN : 3 H à 67 MHz (doublet $J = 6\text{ Hz}$)

D.R.O. méthanol $c = 0,09$

λ	350°	330	318	299	272
$[\Phi]$	+458	0	-670	0	+4820
			minimum		maximum

$a = 55$

dioxanne $c = 0,45$

λ	360	344	321	305	278
$[\Phi]$	+170	0	-1160	0	+3350
			minimum		maximum

$a = -45$

Méthyl-4 β , acétoxy-6 cholestène-5 302

A une solution de méthyl-4 β cholestanone-6 301 (270 mg) dans l'acétate d'isopropényle (2 ml), on ajoute de l'acide sulfurique 36 N (1 goutte). On chauffe à reflux sous atmosphère d'azote pendant 2 h. On élimine l'excès d'acétate d'isopropényle par évaporation sous vide (trompe à eau) et l'on filtre le brut de réaction sur gel de silice (10 g). Le mélange éther de pétrole - éther 90-10 élue le méthyl 4 β acétoxy-6 cholestène-5 302 (290 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 95,5-96,5$ $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 0,2$)

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$ Calc. % C 81,39 H 11,38
Tr. 81,54 11,53

IR : 1753, 1670 cm^{-1}

RMN : 3 H à 125,5 Hz (singulet) ; pas de proton oléfinique
3 H à 67 Hz (doublet $J = 7$ Hz)

Méthyl-4 β , bromo-5 α cholestanone-6 303

A une solution de méthyl-4 β acétoxy-6 cholestène-5 302 (300 mg) et d'acétate de sodium (160 mg) dans un mélange d'acide acétique (8 ml) et de chloroforme (1 ml), on ajoute une solution de brome (120 mg) et d'acétate de sodium (300 mg) dans de l'acide acétique (8 ml). Après 40 mn de réaction, on ajoute un mélange d'eau et de glace. Après extraction, on obtient la méthyl 4 β , bromo 5 α cholestanone-6 303 (360 mg) que l'on recristallise dans l'acétone.

$F = 110-111^\circ$ $[\alpha]_D = -90^\circ$ ($c = 0,07$)

Analyse $C_{28}H_{47}BrO$ Calc. % C 70,12 H 9,88
Tr. 70,30 9,99

IR (CCl_4) : 1712 cm^{-1}

UV (méthanol) : $\lambda_{max} = 315$ nm (120)

RMN : pas de proton sur le carbone portant le brome
3 H à 74 Hz (doublet $J = 7$ Hz)

E.R.O. $c = 0,09$

λ	400	343	318,5	292
ϵ	-7200	-17200 minimum	0	+15100 maximum
a	-320			

Méthyl-4 cholestène-4 one-6 304

A une solution de méthyl-4 β bromo-5 α cholestanone-6 303 (1 g) dans la diméthylformamide (30 ml), on ajoute du chlorure de lithium (450 mg). On chauffe à reflux sous atmosphère d'azote pen-

dant 24 h. Après extraction, on chromatographie le brut (850 mg) sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole - éther 96-4 élue la méthyl-4 cholestène-4-one-6 304 (300 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 84-85^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D = +106^{\circ}$ ($c = 0,08$)
 Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$ Calc. % C 84,35 H 11,63
 Tr. 84,22 11,71

IR (CCl_4) : 1685, 1625 cm^{-1}

UV (méthanol) : $\lambda_{\text{max}} = 252 \text{ nm}$ $\epsilon = 5700$

NMR : 3 H à 98,5 Hz (singulet)

Méthyl-4 β (5 β) cholestanone 6 305

A une solution de méthyl-4 β (5 α) cholestanone-6 301 (100 mg) dans l'acide acétique (4 ml) on ajoute de l'acide chlorhydrique (4 gouttes). La solution est laissée au repos pendant 3 j au bout desquels on procède à l'extraction habituelle.

Par C.C.M. , on obtient la méthyl-4 β (5 β) cholestanone-6 305 (60 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 115-116^{\circ}$ $[\alpha]_D = -48^{\circ}$ ($c = 0,14$)
 Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ Calc. % C 83,93 H 12,08
 Tr. 83,60 12,06

IR (CCl_4) : 1708 cm^{-1}

UV (méthanol) $\lambda_{\text{max}} = 293 \text{ nm}$ (40)

NMR : 3 H à 50,5 (doublet J = 6 Hz)

D.R.O. :

- méthanol $c = 0,09$

λ	358	311	295,5	272,5
$[\epsilon]$	-2060	-9500	0	+10150
		minimum		maximum
		$a = -196$		

- dioxanne : $c = 0,09$

λ	380	322	302	277
$[\alpha]_D^{25}$	-1250	-8910	0	+9160
		minimum		maximum

$$a = -181$$

Détermination de la position de l'équilibre 301 $\rightleftharpoons$ 305

A une solution de méthyl-4 β (5 α) cholestanone-6 301 (10,4 mg) dans le dioxanne (10 ml) on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique. On laisse la solution au repos pendant 3 j (le temps nécessaire pour atteindre la position d'équilibre a été déterminé préalablement en mesurant le variation du pouvoir rotatoire du mélange réactionnel) et on en prend le spectre de dispersion rotatoire optique :

λ	360	321	300	276
$[\alpha]_D^{25}$	-1925	-8615	0	+8310
		minimum		maximum

$$a = -169$$

D'après les amplitudes moléculaires des cétones 301 et 305 on déduit qu'à l'équilibre on a :

95 % de méthyl-4 β (5 α) cholestanone-6 301

90,5 % de méthyl-4 β (5 β) cholestanone-6 305

Méthyl-4 β , hydroxy-5 α cholestanone-6 310

La cholestène-4 one 6 300 (1 g), par action de Me_2CuLi sous atmosphère d'oxygène pendant 3 h, conduit, après extraction, au brut de réaction (1,05 g) que l'on chromatographie sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole - éther élue la méthyl-4 β hydroxy-5 α cholestanone-6 310 (820 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 161-164^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D = +18^{\circ}$ ($c = 0,09$)
 Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ Calc. % C 80,71 H 11,61
 Tr. 80,64 11,69
 IR (CCl_4) : 3615, 1717 cm^{-1}
 UV (méthanol) : $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$ (65)
 RMN : 3 H à 73,5 Hz (doublet $J = 7 \text{ Hz}$)
 DRO (méthanol) $c = 0,09$

λ	360	328	310	285
$[\phi]^{\circ}$	-660	-2010	0	+2220
$a = -42$				

Méthyl-4 β hydroxy-5 β cholestanone-6 311

Une solution de méthyl-4 β , hydroxy-5 α cholestanone-6 310 (100 mg) dans la potasse méthanolique 0,5 N (10 ml) est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote pendant 10 h. Après extraction et recristallisation dans le méthanol, on obtient la méthyl-4 β hydroxy-5 β cholestanone-6 311 (80 mg)

$F = 120-121^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D = -31^{\circ}$ ($c = 0,15$)
 Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ Calc. % C 80,71 H 11,61
 80,70 11,54

IR (CCl_4) : 3490, 1705 cm^{-1}
 UV (méthanol) : $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ nm}$ (60)
 RMN : 1 H à 211 Hz (proton de l'hydroxyle dont le signal disparaît en présence de CF_3COOH)
 3 H à 39 Hz (doublet $J = 7 \text{ Hz}$)
 DRO (méthanol) $c = 0,07$

λ	400	338	302	289	262
$[\phi]^{\circ}$	+1170	0	-6200	0	+13490
			minimum		maximum

$$a = -197$$

Méthyl-4 β , acétoxy-5 α cholestanone-6 312

A une solution de méthyl-4 β , hydroxy-5 α cholestanone-6 310 (100 mg) dans la N,N diméthylaniline (5 ml) on ajoute du chlorure d'acétyle (0,5 ml). On chauffe le mélange vers 50-60° sous atmosphère d'azote pendant 48 h.

Après extraction, on obtient la méthyl-4 β , acétoxy-5 α cholestanone-6 312 que l'on recristallise dans le méthanol

F = 177-178°C $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ (c = 0,03)

Analyse C₃₀H₅₀O₃ Calc. % C 78,55 H 10,99

Tr. 78,40 10,96

IR (CCl₄) : 1740, 1725 cm⁻¹

UV (méthanol) : $\lambda_{max} = 300$ nm (35)

RMN : 3 H à 122 Hz (singulet)

3 H à 83 Hz (doublet J = 7 Hz)

DC (c = 0,08) : 0 (340) ; -0,256 (312) maximum ($\Gamma = 31$)

0 (270)

Méthyl-4 β acétoxy-5 β cholestanone-6 313

Le mode opératoire est identique au précédent.

A partir de méthyl-4 β , hydroxy 5 β cholestanone-6 311 (100 mg), on obtient la méthyl-4 β , acétoxy-5 β cholestanone-6 313 que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 103-104°C $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (c = 0,03)

Analyse C₃₀H₅₀O₃ Calc. % C 78,55 H 10,99

Tr. 78,55 11,18

IR (CCl₄) : 1765, 1720 cm⁻¹

UV (cyclohexane) : $\lambda_{max} = 297$ nm (80)

RMN : 3 H à 122 Hz (singulet)

3 H à 51,5 Hz (doublet J = 7 Hz)

DC (c = 0,09) : 0 (340) ; - 3,43 (297) maximum ($\Gamma = 39$)

0 (252)

Réduction de la méthyl-4 β , acétoxy-5 α cholestanone-6 312 par $\frac{Ce}{NH_3}$

Le mode opératoire est identique à celui de la réduction de 1' α -acétoxycétone 204.

A partir de la méthyl-4 β , acétoxy-5 α cholestanone-6 312 (50 mg), on obtient la méthyl-4 β cholestanone-6 301 (38 mg) que l'on recristallise dans le méthanol et que l'on identifie par son point de fusion F = 123-124°C

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique obtenu précédemment F = 123-124°C
et son spectre IR : 1710 cm⁻¹.

Réduction de la méthyl-4 β , acétoxy-5 β cholestanone-6 313 par
Ca/NH₃

L' α -acétoxycétone 313 (20 mg) conduit à la méthyl-4 β (5 α) cholestanone-6 301 (15 mg) que l'on identifie par son point de fusion F = 123-124°C

son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique obtenu précédemment F = 123-124°C
et son spectre IR : 1710 cm⁻¹

Diméthyl-4 β , 5 β , 19 nor cholestène-9 (10) one-6 314
et diméthyl-4 β , 5 β 19 nor cholestène-1 (10) one-6 315

A une solution de méthyl-4 β , hydroxy-5 α cholestanone-6 (500 mg) dans la pyridine (5 ml) à 0°, on ajoute du chlorure de thionyle (0,2 ml). La solution est maintenue à 0°, au repos, pendant 10 mn. Après extraction, on obtient le brut (430 mg) que l'on chromatographie sur gel de silice (25 g).

Le mélange éther de pétrole - benzène 90-10 élue la cétone 315 (180 mg) (huile)

DNP F = 139-140°C

Analyse C ₃₄ H ₅₀ N ₄ O ₄	Calc. %	C 70,55	H 8,71
	Tr.	70,76	8,60

IR (CCl₄) : 1710, 1650 cm⁻¹

UV (CH₃OH) : $\lambda_{1\text{max}}$ = 218 nm (3100) ; $\lambda_{2\text{max}}$ = 293 nm (100)

RMN : 1 H à 331,5 Hz (triplet J = 3 Hz)

Le même mélange élue ensuite la cétone 314 (270 mg) (huile)

DNP F = 170-171°C

Analyse C ₃₄ H ₅₀ N ₄ O ₄	Calc. %	C 70,55	H 8,71
	Tr.	70,32	8,60

IR (CCl_4) : 1710, 1665 cm^{-1}
 UV (CH_3OH) : $\lambda_{\text{max}} = 293 \text{ nm}$ (80)
 RMN : pas de proton oléfinique

Sulfite d'énol 316

A une solution de méthyl-4 β , hydroxy-5 β cholestanone-6 311 (200 mg) dans la pyridine (3 ml) à 0°, on ajoute du chlorure de thionyle (0,1 ml). La solution est maintenue au repos à 0° pendant 2 h. Après extraction habituelle et évaporation du solvant d'extraction (éther) à 10°C, on obtient le sulfite d'énol 316 que l'on recristallise à 5-10°C dans le méthanol.

$T = 94^\circ\text{C}$ (déc.) $[\alpha]_D = +64^\circ$ ($c = 0,05$)
 Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{SO}_3$ Calc. % C 72,69 H 10,02
 Tr. 72,56 10,17
 IR (CCl_4) : 1690, 1220, 1030 et 930 cm^{-1}
 UV (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 205 \text{ nm}$ (5300)
 RMN : 1 H à 308 Hz (doublet $J = 1,5 \text{ Hz}$)
 3 H à 51 Hz (doublet $J = 7 \text{ Hz}$)

Pyrolyse du sulfite d'énol 316

Le sulfite d'énol 316 (40 mg) est pyrolysé à 120°C sous le vide de la trompe à eau. L'anhydride sulfureux, résultant de la décomposition, est piégé à la température du mélange acétone - carboglace, mais nous n'avons pu mettre sa formation en évidence. Le pyrolysate, après purification par C.C.M., conduit à la méthyl-4, cholestène-4 one-6 (20 mg) que l'on recristallise dans le méthanol et que l'on identifie par son point de fusion, $T = 83-85^\circ\text{C}$, son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique obtenu précédemment, $T = 83-85^\circ\text{C}$ et son spectre UV : $\lambda_{\text{max}} = 252 \text{ nm}$ (5600).

Cholestanedione-3,6 401a) Par hydrogénation de la cholestène-4 dione-3,6 400

On ajoute la cholestène-4 dione-3,6 400 (500 mg) à une suspension de palladium sur charbon à 5 % (50 mg) dans de l'acétate d'éthyle (20 ml). On maintient le mélange réactionnel sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 10 h. Par 2 recristallisations dans le méthanol, suivies d'une recristallisation dans l'éther, on obtient la cholestanedione-3,6 (320 mg).

$F = 169-170^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D = +4^{\circ}$ ($c = 0,2$)

Litt. (37) $F = 168-170^{\circ}$ $[\alpha]_D = +8^{\circ}$

IR (CCl_4) : 1718 cm^{-1}

b) Par réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}^-\text{Li}^+$ sur la cholestène-4 dione-3,6 400

Après extraction habituelle, on obtient quantitativement la cholestanedione-3,6 que l'on recristallise dans le méthanol et que l'on identifie par son point de fusion $F = 169-170^{\circ}\text{C}$, son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (37) $F = 169-170^{\circ}\text{C}$, et son spectre I.R. : 1718 cm^{-1} .

Déplacements chimiques du méthyl-19

Spectres de R.M.N. des alcools tertiaires
en C-3

	Me 19	Me 18
Δ -4, -OH 3β , Me-3 α <u>102</u>	61,5	40,5
Δ -4, OH-3 α , Me-3 β <u>103</u>	58,0	40,5
OH 3 β , Me-3 α (5 β) <u>104</u>	57,5	38,5
OH 3 α , Me-3 β (5 β) <u>105</u>	54,5	38,5

Spectres de R.M.N. des composés
méthylés en 1 α

	Me 19	Me 18
one-3 <u>201</u>	67,5	42
OH-3 β one-2 <u>202</u>	47	40
AcO-2 α , one-3 <u>204</u>	73	40
A nor I-3 one-2 <u>207</u>	52	40,5
I-2 α one-3 <u>208</u>	72,5	40,5
A nor, -COOMe 2 α (ou 3 α) <u>212</u>	47	39
A nor OH-2 β ; COOMe 2 α <u>213</u>	53,5	41,5
A nor OH-2 β ; CH ₂ OH 2 α <u>214</u>	56	40,5
A nor one-2 <u>215</u>	51	41,0
A-2 -CO ₂ Me-2 <u>221</u>	52,5	40,5

Spectres de RMN des composés
méthylés en 4 β

	He 19	He 18
(5 α) one-6 <u>301</u>	50	37,5
Δ -5, acétoxy-6 <u>302</u>	66	40
Br-5 α one 6 <u>303</u>	61,5	39
Δ -4 one 6 <u>304</u>	52,5	41
(5 β) one 6 <u>305</u>	49	39
OH-5 α one 6 <u>310</u>	52,5	38
OH-5 β one-6 <u>311</u>	87,5	40
AcO-5 α one-6 <u>312</u>	54,5	38
AcO-5 β one-6 <u>313</u>	50	40
Sulfite éno1 <u>316</u>	54	42

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

- 1) M.S. KHARASCH et P.O. TAWNEY, J. amer. chem. Soc., 1941, 63, 2308.
- 2) J.A. MARSHALL et N.H. ANDERSEN, J. org. Chem., 1966, 31, 667.
- 3) J.A. MARSHALL et H. ROEBKE, J. org. Chem., 1968, 33, 840.
- 4) H.O. HOUSE et H.W. THOMPSON, J. org. Chem., 1963, 28, 360.
- 5) E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1044.
- 6) J.W. RALLS, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2123.
- 7) E.D. BERGMANN et J. SZMUSZKOVICZ, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 3226.
- 8) a) J. VALLS et E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., 1961, p. 758.
b) E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., 1962, p. 708.
- 9) H.O. HOUSE, D.D. TRAFICANTE et R.A. EVANS, J. org. Chem., 1968, 33, 348.
- 10) R. WIECHERT, U. KERT et K. KHESLICH, Ber., 1963, 96, 2765.
- 11) TUYET LUONG THI NGOC et H. RIVIERE, C.R. Acad. Scien. Paris, 1968, 267, 776.
- 12) H.O. HOUSE, W.L. RESPESS et G.M. WHITESIDES, J. org. Chem., 1966, 31, 3128.
- 13) J. MUNCH-PETERSEN, C. BRETTING, P.H. JORGENSEN, S. REFN et V.K. ANDERSEN, Acta Chem. Scand., 1961, 15, 277.
- 14) H. GILMAN, R.G. JONES et L.A. WOODS, J. Org. Chem., 1952, 17, 1630.
- 15) H.O. HOUSE et W.F. FISCHER Jr., J. org. Chem., 1968, 33, 1968.
- 16) a) E.J. COREY et G.H. POSNER, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 3911.
b) idem, ibidem, 1968, 90, 5615.
- 17) P. RONA, L. TOKES, J. TREMBLE et P. CRABBE, Chem. Com., 1969, 43

- 18) G.M. WHITESIDES, J. SAN FILIPPO Jr. C.P. CASEY et E.J. PANET,
J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5302.
- 19) L.F. FIESER et M. FIESER, "Steroids" Reinhold Publishing,
New York, 1959, p. 50.
- 20) A. BUTENANDT et A. WOLFF, Chem. Ber., 1935, 68, 2091.
- 21) B.J. MAGERLEIN, J. org. Chem., 1959, 24, 1564.
- 22) R. BEUGELMANS, Bull. Soc. chim., 1965, p. 3087.
- 23) F.X. JARREAU, B. TCHOUBAR et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim.,
1962, p. 887.
- 24) H.C. VOLGER et W. BRACKMAN, Rec. Trav. chim. Pays Bas, 1965,
84, 579.
- 25) C.W. SHOPPEE, T.E. BELLAS et R. LACK, J. chem. Soc., 1965,
p. 6450.
- 26) J.A. MILLS, J. chem. Soc., 1952, p. 4976.
- 27) J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES, J.P. PETE et
H. RUDLER, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2224.
- 28) K. TORI et K. AONO, Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 1964, 14, 136.
- 29) M.C. DART et H.B. HENBEST, J. chem. Soc., 1960, p. 3563.
- 30) J.C. WAGNON, Communication personnelle.
- 31) TEIKOKU HORMONE MANUFG. Co Ltd (par H. MORI et N. YAMADA)
brevet JAPON 14 931 ('63) 15.8.63
- 32) J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1538.
- 33) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J.P. PETE et H. RUDLER,
Bull. Soc. chim., 1963, p. 1689.
- 34) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON,
"Conformational Analysis" John Wiley and Sons New York,
1965
a) p. 52 b) p. 9.

- 35) C. DJERASSI et W. CLOSSON, J. amer.chem. Soc., 1956, 78, 3761.
- 36) N.L. ALLINGER, M.A. DAROOGE et R.B. HERMANN, J. org. Chem., 1961, 26, 3626.
- 37) J.S. MOFFATT, J. chem. Soc., 1947, p. 812.
- 38) J. LEVISALLES, Conférence Journées de Chimie Organique, Paris, 22 mars 1968.
- 39) R.C. COOKSON, R.P. GANDHI et R.M. SOUTHAM, J. Chem. Soc., 1968, C, 2494.
- 40) L. JORIS et P. von R. SCHLEYER, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 4599.
- 41) J.H. CHAPMAN, J. ELKS, G.H. PHILLIPPS et L.J. WYMAN, J. chem. Soc., 1956, p. 4344.
- 42) H.O. HOUSE, "Modern Synthetic Reactions" W.A. Benjamin, Inc. New York 1965
a) p. 63 b) p. 57
- 43) J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1962, p.1866.
- 44) L.F. FIESER et M. FIESER, "Reagents for Organic Syntheses" John Wiley and Sons New York, 1967
a) p. 1062 b) p. 394.
- 45) D.H.R. BARTON, J. LEVISALLES et J.T. PINHEY, J. chem. Soc., 1962, p. 3472.
- 46) R.C. COOKSON et N.S. VARIYAR, J. chem. Soc., 1956, p. 2302.
- 47) G. BUCHI, F. GREUTER et T. TOKOROYAMA, Tetrahedron Letters, 1962, p. 827.
- 48) N.L. ABRAHAM, Ann. Chim., 1960, p. 972.
- 49) H. SCHROTER, R. REES et K. MEYER, Helv. chim. Acta, 1959, 42, 1385.
- 50) E.R. JONES, G.D. MEAKINS et J.S. STEPHENSON, J. chem. Soc., 1958, p. 2156.
- 51) G. SNITZKE et H.W. FEHLHABER, Liebigs Ann der Chem., 1964, 676, 188.

- 52) J. LEVISALLES, E. ROSE et I. TKATCHENKO, Chem. Com., sous
presse
- 53) J.C. SHEENAN et W.F. ERMAN, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 6050.
- 54) N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden Day Inc., San Francisco, 1964, p. 142.
- 55) P. CRABBE, "Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique" Gauthier-Villars, Paris 1968, a) p. 200 b) p. 234.
- 56) L. VELLUZ, M. LEGRAND et M. GROSJEAN, "Optical circular Dichroism", Verlag Chemie Wemheim, 1965, p. 96.
- 57) A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, Bull. Soc.chim., 1966, p. 897.
- 58) E.L. ELIEL, C.A. LUKACH, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5986.
- 59) F.J. SCHMITZ et W.S. JOHNSON, Tetrahedron Letters, 1962, p.647.
- 60) H.B. HENBEST, D.N. JONES, G.P. SLATTER, J. chem. Soc., 1961, p. 4472.
- 61) D.H.R. BARTON, A. Da S. CAMPOS-NEVES et R.C. COOKSON, J. chem. Soc., 1956, p. 3500.
- 62) L.A. FREIBERG, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5297.
- 63) I. TKATCHENKO, Thèse Nancy, 1966.
- 64) G. ROSENKRANZ, O. MANCERA, J. GATICA et C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 4077.
- 65) J.F. BIELLMANN et M. RAJIC, Bull. Soc. chim., 1962, p. 441.
- 66) J.M. CONIA, Bull. Soc. chim., 1959, p. 1511.
- 67) D.E. EVANS, A.C. de PAULET, C.W. SHOPPEE et F. WINTERNITZ, J. chem. Soc., 1957, p. 1451.
- 68) E.J. BAILEY, D.H.R. BARTON, J. ELKS et F.J. TEMPLETON, J. chem. Soc., 1962, p. 1578.

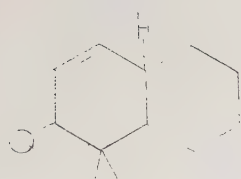
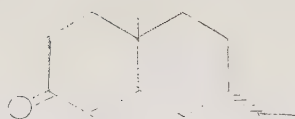
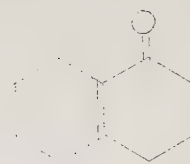
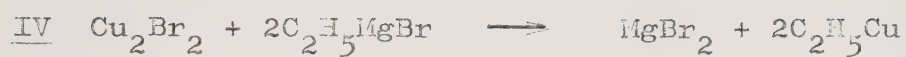
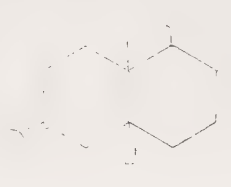
- 69) J.K. KOCHI, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1958.
- 70) J.K. KOCHI et R.V. SUBRAMANIAN, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1508.
- 71) M.S. KHARASCH et A. FONO, J. org. Chem
a) 1958, 23, 324
b) 1959, 24, 606
- 72) L. RUZICKA, P.A. PLATTNER et R. AESCHBACHER, Hel. chim. Acta, 1938, 21, 366.
- 73) O.C. MUSGRAVE, J. chem. Soc., 1951, p. 3121.
- 74) C. DJERASSI et E. BUNNENBERG, Proc. chem. Soc., 1963, p. 299.
-

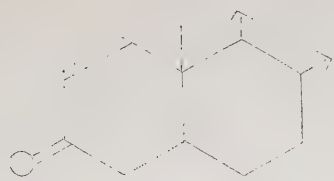
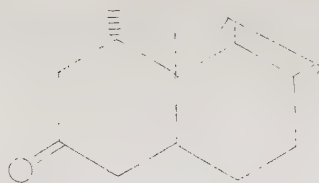
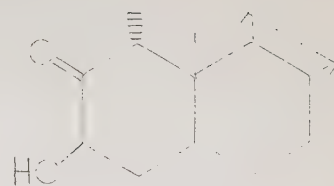
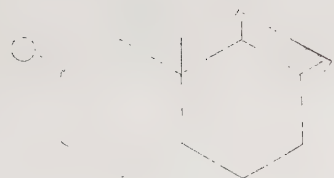
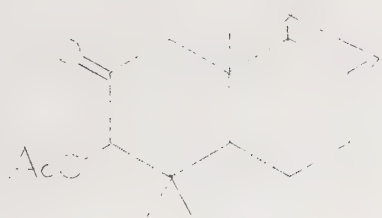
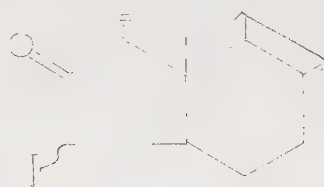
F I G U R E S

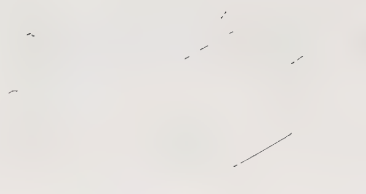
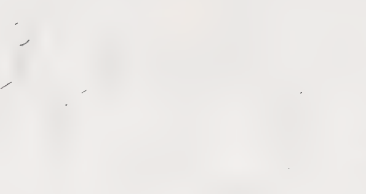
F I G U R E S

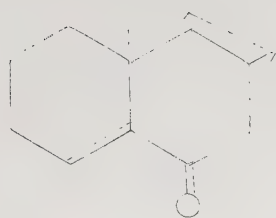
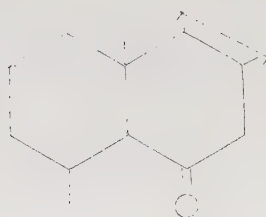
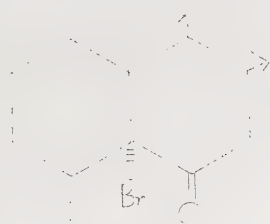
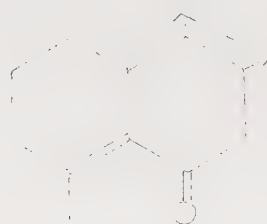
F I G U R E S

Figures

IIIIIISérie de la cholestène-4 one-3 100100101102103104105106Série de la cholestène-4 dione-3,6 400400401

Série de la cholestène-1 one-3 200200201202203204205206207208209210211212213

Série de la cholestène-1 one-3 200 (suite)
214
215
216
217
218
219
220
221
222223

Série de la cholestène-4 one-6 300300301302303304305306307308

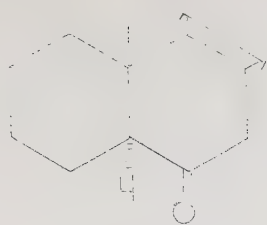
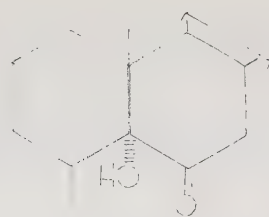
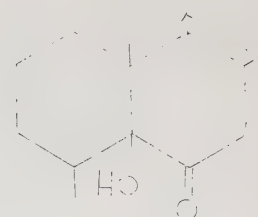
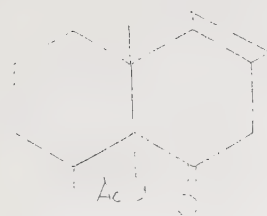
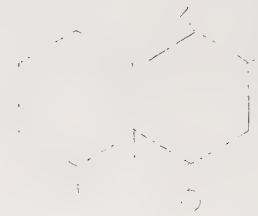
Série de la cholestène-4 one-6 300 (suite)309310311312313314315316317318319

Table des Matières

Introduction	1
Préparation des Produits de départ	5
1ère Partie :	
Réactions de $(CH_3)_2Cu Li$ sous atmosphère d'azote	
1) Cholestène-4, one-3 <u>100</u>	6
2) Cholestène-1, one-3 <u>200</u>	8
3) Cholestène-4, one-6 <u>300</u>	9
4) Cholestène-4, dione-3,6 <u>400</u>	12
Discussion	14
2ème Partie :	
Réactions de $(CH_3)_2Cu Li$ sous atmosphère d'oxygène	
1) Cholestène-4, one-6 <u>300</u>	16
Réactions de déshydratation des hydroxycétones <u>310</u> et <u>311</u>	19
2) Cholestène-1 one-3 <u>200</u>	
a) Temps de réaction : 1 h	22
b) Temps de réaction : 3 h	26
Discussion	32
Conclusion	34
Partie expérimentale	35
Tableaux : signaux des méthyles 18 et 19 en RMN des différents composés	57
Bibliographie	59
Figures	63 bis

Vu, Approuvé et Permis d'imprimer

Nancy, le 9 avril 1969

LE DOYEN,

J. AUBRY

